

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 28.06.2021 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 21,0; усл. печ. л. 19,5; уч.-изд. л. 22,4.

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

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

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

Том 20, № 3 2021

Главный редактор -

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

Заместители главного редактора:

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

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

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

Отв. секретари:

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

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

Члены редколлегии:

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

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

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

Е.В. Денисов, к.м.н. (г. Томск, 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. Томск, Россия)

Л.А. Коломиц, 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. Моисеев, д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

С.А. Некрылов, д.м.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. Санкт-Петербург, 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. Удот, д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)

Е.А. Усынин, д.м.н. (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)

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,

AfanasievSG@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: 28.06.2021
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. 20, № 3 2021

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)

E.V. Denisov, PhD (Tomsk, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E.M. Slonimskaya, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, 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)

E.A. Usynin, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)

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

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

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

S. Iyer, Professor (India)

M. Dzhugashvili, MD, PhD (Spain)

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

Yu. Kzhyshkovska, Professor (Germany)

T. Kondo, Professor (Japan)

G. Margolin, Professor (Sweden)

L. Ungar, Professor (Hungary)

M. Freidin, PhD (United Kingdom)

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

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

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

A. Yu, Professor (Taiwan)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мацко М.В., Скляр С.С., Улитин А.Ю., Мацко Д.Е., Имянитов Е.Н., Иевлева А.Г., Ни В.И., Волков Н.М., Зрелов А.А., Бакшеева А.О., Галкина Д.В. Изменение уровня экспрессии гена <i>MGMT</i> у пациентов с первичной глиобластомой после рецидива. Влияние клинических характеристик и экспрессии гена <i>MGMT</i> на продолжительность жизни больных	5
Болотина Л.В., Москвичева Л.И., Корниецкая А.Л., Сидоров Д.В., Гришин Н.А., Ложкин М.В., Каприн А.Д. Предварительная оценка эффективности комбинированного лечения с включением HIFU-терапии у больных раком поджелудочной железы	18
Ратушный М.В., Поляков А.П., Каприн А.Д., Решетов И.В., Ребрикова И.В., Мордовский А.В. Современные критерии отбора пациентов для реконструкции висцеральными аутоотрансплантатами верхних отделов аэрогигестивного тракта при лечении злокачественных опухолей головы и шеи	28
Штин В.И., Новиков В.А., Чойнзонов Е.Л., Шилова О.Г., Никитчук А.В., Фролова И.Г., Суркова П.В., Кульбакин Д.Е. Современный взгляд на восстановление стенок глазницы у пациентов с опухолями полости носа и придаточных пазух с применением имплантатов из никелида титана	39
Исаргапов Р.М., Воздвиженский М.О., Горбачев А.Л. Влияние факторов риска прогрессирования на результаты лечения больных раком предстательной железы	48

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Каныгин В.В., Касатова А.И., Разумов И.А., Завьялов Е.Л., Кичигин А.И., Мухамадияров Р.А., Таскаев С.Ю. Оценка эффективности воздействия бор-нейтронозахватной терапии на различные опухолевые и нормальную клеточные культуры	56
Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Сурикова Е.И., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Трепихаки Л.К., Нескубина И.В., Погорелова Ю.А. Влияние хронической нейрогенной боли на динамику функционирования NO-системы в процессе роста меланомы B16/F10 у самцов мышей	67

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Волков С.В., Лобанов С.Л., Терешков П.П. Значение факторов роста в дополнительной диагностике рака толстой кишки	76
Оводенко Д.Л., Хабас Г.Н., Крейнина Ю.М., Серегин А.А., Алешикова О.И., Ашрафян Л.А. Рак шейки матки стадий IB2–IIIB: неоадьювантная химиотерапия, радикальные операции и выживаемость пациенток	82
Тонеев Е.А., Пикин О.В., Орёлкин В.И., Чарышкин А.Л., Мартынов А.А., Ремизова Я.М., Чавкин П.М. Оценка показателей качества жизни у больных раком легкого после пневмонэктомии	90

ОБЗОРЫ

Михайлова И.Н., Трещалина Е.М., Утяшев И.А., Киселевский М.В., Лушникова А.А., Шубина И.Ж. Анализ свойств раково-тестикулярных антигенов как потенциальных маркеров диссеминации первичной меланомы кожи человека	98
Синянский Л.Е., Вторушин С.В., Паталяк С.В., Афанасьев С.Г. Прогностическая роль молекулярных подтипов рака толстой кишки. Современный взгляд на проблему	107
Медведева А.А., Чернов В.И., Усынин Е.А., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Лушникова Н.А. Использование ¹⁷⁷ Lu-ПСМА для радионуклидной терапии у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы	115
Аниканова Е.В., Генс Г.П., Колонтарев К.Б., Муслев С.А. Метод электрохимического лизиса в онкологической практике (обзор литературы)	124
Киреева Г.С., Губарева Е.А., Майдин М.А., Панченко А.В., Тындык М.Л., Федорос Е.И., Круглов С.С., Осетник В.К., Анисимов В.Н. Обзор исследований взаимосвязи циркадианных ритмов и канцерогенеза, выполненных на экспериментальных моделях	134

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Артемяева А.С., Семилетова Ю.В. Сложности морфологической диагностики меланоцитарных образований кожи (клинический случай)	144
Григорьевская З.В., Доколин Р.М., Терещенко И.В., Соболевский В.А., Дмитриева Н.В., Винникова В.Д., Вершинская В.А., Петухова И.Н., Багирова Н.С. Инфекционные осложнения после реконструктивных оперативных вмешательств у больных раком молочной железы. Описание клинического случая	151
Важенин А.В., Ворошина Н.В., Терешин О.С., Дубровская Н.С. Клинический результат длительного контроля заболевания при Her-2 положительном диссеминированном раке молочной железы с метастазами в головной мозг у пациентки фертильного возраста	158

ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

Академик Евгений Чойнзонов - лауреат Государственной премии РФ в области науки и технологий 2020 года	165
---	-----

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

Matsko M.V., Sklyar S.S., Ulitin A.Yu., Matsko D.E., Imyaninov E.N., Ievleva A.G., Ni V.I., Volkov N.M., Zrelov A.A., Baksheeva A.O., Galkina D.V. Changes in the <i>MGMT</i> gene expression in patients with primary glioblastoma after relapse. Influence of clinical characteristics and <i>MGMT</i> expression on survival of patients	5
Bolotina L.V., Moskvicheva L.I., Kornietskaya A.L., Sidorov D.V., Grishin N.A., Lozhkin M.V., Kaprin A.D. Preliminary evaluation of the effectiveness of HIFU-therapy in patients with pancreatic cancer	18
Ratushny M.V., Polyakov A.P., Kaprin A.D., Reshetov I.V., Rebrikova I.V., Mordovskiy A.V. Modern criteria for the selection of head and neck cancer patients for reconstruction of the upper aerodigestive tract by the visceral flaps	28
Shtin V.I., Novikov V.A., Choyzonov E.L., Shilova O.G., Nikitchuk A.V., Frolova I.G., Surkova P.V., Kulbakin D.E. Modern approaches to the orbital wall reconstruction with titanium nickelide implants in patients with nasal cavity and paranasal sinus cancer	39
Isargapov R.M., Vozdvizhensky M.O., Gorbachev A.L. Influence of risk factors for disease progression on treatment results in patients with prostate cancer	48

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Kanygin V.V., Kasatova A.I., Razumov I.A., Zavjalov E.L., Kichigin A.I., Mukhamadiyarov R.A., Taskaev S.Yu. Assessment of the effect of boron neutron capture therapy on tumor cell lines and primary embryonic cell culture	56
Kit O.I., Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Surikova E.I., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Trepitaki L.K., Neskubina I.V., Pogorelova U.A. Influence of chronic neurogenic pain on the dynamics of the NO-system functioning during melanoma B16/F10 growth in male mice	67

PRACTICE OF ONCOLOGY

Volkov S.V., Lobanov S.L., Tereshkov P.P. The importance of growth factors in the diagnosis of colon cancer	76
Ovodenko D.L., Khabas G.N., Kreinina Yu.M., Seregin A.A., Aleshikova O.I., Ashrafyan L.A. Stage IB2–IIIB cervical cancer: neoadjuvant chemotherapy, radical surgery and patient survival	82
Toneev E.A., Pikin O.V., Orelkin V.I., Charyshkin A.L., Martynov A.A., Remizova Y.M., Chavkin P.M. Evaluation of the quality of life in patients with lung carcinoma after pneumonectomy	90

REVIEWS

Mikhaylova I.N., Treshalina H.M., Utyashev I.A., Kiselevsky M.V., Lushnikova A.A., Shubina I.Zh. Analysis of cancer-testis antigens as potential markers for dissemination of primary human skin melanoma	98
Sinyansky L.E., Vtorushin S.V., Patalyak S.V., Afanasyev S.G. Prognostic role of molecular subtypes of colon cancer. A current view on the problem	107
Medvedeva A.A., Chernov V.I., Usinin E.A., Zelchan R.V., Bragina O.D., Lushnikova N.A. Use of ¹⁷⁷ Lu-PSMA for radionuclide therapy in patients with castrate-resistant prostate cancer	115
Anikanova E.V., Guens G.P., Kolontarev K.B., Muslov S.A. Electrochemical lysis in oncology: Literature review	124
Kireeva G.S., Gubareva E.A., Maydin M.A., Panchenko A.V., Tyndyk M.L., Fedoros E.I., Kruglov S.S., Osetnik V.K., Anisimov V.N. Review of research on the relationship between circadian rhythms and carcinogenesis using animal models	134

CASE REPORTS

Artemyeva A.S., Semiletova Yu.V. Difficulties in morphological diagnosis of melanocytic lesions: a case report	144
Grigoryevskaya Z.V., Dokolin R.M., Tereshchenko I.V., Sobolevsky V.A., Dmitrieva N.V., Vinnikova V.D., Vershinskaya V.A., Petukhova I.N., Bagirova N.S. Infectious complications after reconstructive surgeries in breast cancer patients: a case report	151
Vazhenin A.V., Voroshina N.V., Tereshin O.S., Dubrovskaya N.C. Long-lasting control of HER-2 positive disseminated breast cancer in a reproductive aged patient	158

CHRONICLE. INFORMATION

Evgeny Choinzonov – Professor, Member of the Russian Federation, Laureate of the State Prize of the Russian Federation in Science and Technology 2020	165
--	-----

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-5-17

УДК: 616-006.484.04-036.65:575.113

Для цитирования: Мацко М.В., Скляр С.С., Улитин А.Ю., Мацко Д.Е., Имянитов Е.Н., Иевлева А.Г., Ни В.И., Волков Н.М., Зрелов А.А., Бакшеева А.О., Галкина Д.В. Изменение уровня экспрессии гена *MGMT* у пациентов с первичной глиобластомой после рецидива. Влияние клинических характеристик и экспрессии гена *MGMT* на продолжительность жизни больных. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 5–17. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-5-17

For citation: Matsko M.V., Sklyar S.S., Ulitin A.Yu., Matsko D.E., Imyaninov E.N., Ievleva A.G., Ni V.I., Volkov N.M., Zrellov A.A., Baksheeva A.O., Galkina D.V. Changes in the *MGMT* gene expression in patients with primary glioblastoma after relapse. Influence of clinical characteristics and *MGMT* expression on survival of patients. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 5–17. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-5-17

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *MGMT* У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ГЛИОБЛАСТОМОЙ ПОСЛЕ РЕЦИДИВА. ВЛИЯНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *MGMT* НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ

**М.В. Мацко^{1,2,3}, С.С. Скляр⁴, А.Ю. Улитин⁴, Д.Е. Мацко^{1,2,3,4},
Е.Н. Имянитов^{5,6,7}, А.Г. Иевлева^{6,7}, В.И. Ни^{6,8}, Н.М. Волков^{1,3},
А.А. Зрелов⁴, А.О. Бакшеева⁹, Д.В. Галкина²**

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург, Россия¹

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68а, Лит. А.

E-mail: marinamatsko@mail.ru¹

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия²

Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9²

ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», г. Санкт-Петербург, Россия³

Россия, 195271, г. Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72, лит. А³

«РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия⁴

Россия, 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12⁴

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия⁵

Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47⁵

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия⁶

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68⁶

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия⁷

Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская улица, 27

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН»,

г. Санкт-Петербург, Россия⁸

Россия, 194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44⁸

СПБ ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр

высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия⁹

Россия, 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 8⁹

Аннотация

Актуальность. За последние 10–15 лет сложилось представление о биологических процессах, происходящих в клетках первичной глиобластомы. В настоящее время остаются неизученными изменение экспрессии гена *MGMT* и его роль после рецидива заболевания. **Цель исследования** – изучить изменение экспрессии гена *MGMT* при рецидивировании первичной глиобластомы после стандартной терапии и определить влияние клинических факторов и экспрессии гена *MGMT* на безрецидивную выживаемость больных. **Материал и методы.** Проведен проспективный анализ клинических и молекулярно-генетических характеристик 21 пациента в возрасте от 28 до 63 лет с глиобластомой до и после рецидива. Экспрессия мРНК гена *MGMT* и мутации в генах *IDH1* и *IDH2* определялись при помощи ПЦР-методик в материалах от первой и второй операций. Все пациенты после первой операции получали лучевую терапию (60 Гр) и химиотерапию темозоломидом (2–18 циклов). Вторая линия химиотерапии проведена 17 (80,9 %) пациентам и в 8 (47 %, 8/17) случаях – темозоломидом. **Результаты.** Установлена зависимость первого безрецидивного периода от экспрессии мРНК гена *MGMT* (73,5 нед vs 33 нед, $p=0,013$) и от наличия объективного ответа на терапию (88 нед vs 36 нед, $p=0,046$). Число циклов химиотерапии темозоломидом в 1-й линии повлияло на длительность первого безрецидивного периода с тенденцией к достоверности (65 нед vs 21,5 нед, $p=0,07$). Не отмечено влияния возраста ($p=0,64$), пола ($p=0,17$), функционального статуса по шкале Карновского ($p=0,43$), объема поражения ($p=0,41$) и степени циторедукции ($p=0,27$). При рецидивах экспрессия мРНК гена *MGMT* осталась прежней в 66,7 % (14/21), повышение экспрессии наблюдалось в 23,8 % (5/21), снижение – в 9,5 % (2/21). На второй безрецидивный период оказала влияние степень циторедукции, хотя статистически значимых различий получено не было ($p=0,52$). Влияния экспрессии мРНК гена *MGMT* на медиану второго безрецидивного периода не выявлено ($p=0,39$). Ни у одного больного с низкой экспрессией гена *MGMT* не был зарегистрирован объективный ответ на терапию. **Заключение.** Глиобластома при рецидивировании становится все более устойчивой к дальнейшей терапии. С развитием рецидива опухоли ген *MGMT* теряет свое предиктивное значение, и на фоне этого возрастает роль степени циторедукции.

Ключевые слова: первичная глиобластома, рецидив глиобластомы, мутации в генах *IDH1* и *IDH2*, ген *MGMT*, темозоломид, первый безрецидивный период, степень циторедукции.

CHANGES IN THE *MGMT* GENE EXPRESSION IN PATIENTS WITH PRIMARY GLIOBLASTOMA AFTER RELAPSE. INFLUENCE OF CLINICAL CHARACTERISTICS AND *MGMT* EXPRESSION ON SURVIVAL OF PATIENTS

M.V. Matsko^{1,2,3}, S.S. Sklyar⁴, A.Yu. Ulitin⁴, D.E. Matsko^{1,2,3,4}, E.N. Imyanitov^{5,6,7}, A.G. Ilevleva^{6,7}, V.I. Ni^{6,8}, N.M. Volkov^{1,3}, A.A. Zrellov⁴, A.O. Baksheeva⁹, D.V. Galkina²

Clinical Scientific-Practical Center of Oncology, St. Petersburg, Russia¹

68a, Lit. A, Leningradskaya Street, 197758, St. Petersburg, Russia. E-mail: marinamatsko@mail.ru¹

Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia²

7/9, Universitetskaya naberezhnaya Street, 199034, St. Petersburg, Russia²

Saint-Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, Russia³

72, Lit. A, Kondratyevsky pr., 195271, St. Petersburg, Russia³

Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia⁴

12, Mayakovsky Street, 191014, St. Petersburg, Russia⁴

I.I. Mechnikov North-Western Medical University, St. Petersburg, Russia⁵

47, Piskarevsky pr., 195067, St. Petersburg, Russia⁵

N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, Russia⁶

68, Leningradskaya Street, 197758, St. Petersburg, Russia⁶

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia⁷

2, Litovskaya Street, 194100, St. Petersburg, Russia⁷

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia⁸

44, Toreza Ave., 194223, St. Petersburg, Russia⁸

Children's city multidisciplinary clinical center of high medical technologies named after K.A. Rauchfusa, St. Petersburg, Russia⁹

8, Ligovsky pr., 191036, St. Petersburg, Russia⁹

Abstract

Background. Over the past 10–15 years, there has been a clearer understanding of the processes occurring in cells of the primary glioblastoma. However, the change in *MGMT* gene expression and its role after disease relapse remain understudied. **Purpose:** to study changes in *MGMT* gene expression in case of recurrent primary glioblastoma after the standard therapy; to determine influence of clinical factors and *MGMT* gene expression on relapse-free survival of patients. **Materials and Methods.** We carried out a prospective analysis of clinical and molecular genetic characteristics of 21 patients aged from 28 to 63 with primary glioblastoma before and after recurrence. Relative mRNA expression of *MGMT* gene and mutations in *IDH1/IDH2* genes were determined in surgical biopsies using PCR techniques. After the first surgery, all patients received radiation therapy (60 Gy) and chemotherapy with adjuvant temozolomide (2–18 cycles). The second-line chemotherapy was performed in 17 (80.9 %) patients, and 8 patients received (47 %, 8/17) temozolomide. **Results.** The relationship between the progression-free survival (PFS) and mRNA expression of *MGMT* gene (73.5 vs 33 weeks, $p=0.013$) and objective response to therapy (88 vs 36 weeks, $p=0.046$) was found. The number of cycles of first-line chemotherapy with temozolomide influenced the duration of the first PFS (65 weeks vs 21.5 weeks, $p=0.07$). The first PFS was not affected by patients' age ($p=0.64$), sex ($p=0.17$), Karnofsky performance scale index ($p=0.43$), extent of brain damage ($p=0.41$) and extent of the resection ($p=0.27$). After onset of relapse, mRNA expression of *MGMT* gene remained the same, being 66.7 % (14/21). The increased expression was observed in 23.8 % (5/21) of cases, and decreased gene expression was observed in 9.5 % (2/21) of cases. The second PFS was affected by the extent of tumor resection, although there were no statistically significant differences ($p=0.52$). The effect of mRNA expression of *MGMT* gene on the median second PFS was not revealed ($p=0.39$). No objective response to therapy was found in patients with a low mRNA expression of *MGMT* gene. **Conclusion.** Recurrent glioblastoma becomes more resistant to further therapy. With the development of tumor recurrence, the predictive value of *MGMT* gene is lost and the role of the extent of cytoreductive surgery increases.

Key words: primary glioblastoma, glioblastoma recurrence, mutations *IDH1/IDH2* genes, *MGMT* gene, temozolomide, progression-free survival, extent of resection.

Согласно данным Регистра Опухолей Мозга США (Central Brain Tumor Registry of the United States CBTRUS), среди всех опухолей ЦНС первичная глиобластома (ГБ) составляет 14,9 %, среди злокачественных новообразований нервной системы – 47,1 %, в структуре глиальных опухолях – 56,1 % [1]. Пациенты с ГБ даже при комплексном лечении живут от 9,5 до 16 мес [2, 3], и лишь у небольшого числа заболевших удается достичь 3-летней выживаемости [4, 5]. Обязательными в лечении пациентов с глиобластомой являются максимальная циторедукция, лучевая и лекарственная терапия [6]. Учитывая инфильтративный рост ГБ, удалить ее радикально не представляется возможным, поэтому наиболее перспективными остаются лучевая терапия и лекарственные методы лечения [7]. Появление препарата темозоломид в нейроонкологической практике позволило существенно увеличить медиану безрецидивной и общей выживаемости больных [8, 9].

Выявленные за последние два десятилетия предиктивные и прогностические биомаркеры в лечении пациентов с глиобластомой [8, 10] повлияли на формирование новой классификации ВОЗ 2016 [11]. Впервые в основу диагноза положено не только гистологическое строение новообразования, но и наиболее значимая молекулярно-генетическая характеристика, или хромосомная aberrация (наличие или отсутствие мутации в генах *IDH1* и *IDH2*, делеция 1p19q и др.). Особую нишу в лечении больных с ГБ занимает ген репарации ДНК *MGMT* (О6-метилгуанин-ДНК-

метилтрансфераза), изучение роли которого началось в 1970-х гг. [12]. Однако только с 2005 г. стало понятно, что назначение темозоломида при высокой экспрессии гена *MGMT* малооправдано [8, 10, 13]. Данное обстоятельство способствовало формированию индивидуализированного подхода в лечении больных. К сожалению, пока не во всех клиниках учитывают статус гена *MGMT* при назначении темозоломида в первой линии. Более того, многим больным «вслепую» рекомендуется этот препарат и после рецидивирования опухоли. Видимо, в данном случае ориентируются на логичную гипотезу «суицид энзима» [14]. Согласно этой гипотезе, под воздействием темозоломида в опухоли запасы белка *MGMT* истощаются, и чувствительность к данному препарату теоретически должна увеличиваться. Однако данное предположение не учитывает приспособительные механизмы ГБ к различным воздействиям, в том числе и к химиотерапии [15–17].

Следует признать, что лечение пациентов с рецидивирующей ГБ является существенным пробелом в современной нейроонкологии. Четких стандартов нет, а рекомендуемая комбинация бевацизумаб + иринотекан из-за стоимости препаратов доступна не всем пациентам. Выбор вновь остается за цитостатиками. Принимая решение о повторном назначении темозоломида во 2-й линии, необходимо ответить на следующие вопросы: как изменяется активность гена *MGMT* с рецидивом и сохраняется ли его предиктивная значимость при низкой экспрессии гена?

Цель исследования – изучить изменение экспрессии гена *MGMT* при рецидивировании первичной глиобластомы после стандартной терапии и определить влияние клинических факторов и экспрессии гена *MGMT* на безрецидивную выживаемость больных.

Материал и методы

В проспективное исследование был включен 21 пациент старше 18 лет с первичной глиобластомой

с супратенториальной локализацией (табл. 1). В каждом случае изучены особенности клинической картины и молекулярных характеристик опухоли до и после ее рецидива. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в данном исследовании.

При анализе первичной МРТ головного мозга с контрастным усилением было установлено, что почти в половине случаев поражалась только одна доля (52,3 %) и преимущественно левое полушарие

Таблица 1/Table 1

Характеристика пациентов с первичной ГБ GIV перед первой и второй операцией Characteristics of patients with primary GB (grade IV) before the first and second surgeries

Клинические характеристики/ Clinical characteristics	1-я операция/ 1-я линия терапии/ First surgery/First-line therapy	2-я операция/ 2-я линия терапии/ Second surgery/ Second-line therapy
Пол/Gender		
Мужчины/Males	7 (33,4 %)	
Женщины/Females	14 (66,6 %)	
Медиана возраста (лет)/Median age (years)	47 (45,8–49,5)	
Объем поражения/Extent of injury		
1 доля/One lobe	11 (52,3 %)	9 (42,8 %)
2 доли/2 lobes	6 (28,6 %)	7 (33,4 %)
3 доли/3 lobes	1 (4,8 %)	0 (0 %)
1 доля и базальные отделы/ One lobe and basal structures	1 (4,8 %)	3 (14,3 %)
2 доли и базальные отделы/ 2 lobes and basal structures	2 (9,5 %)	2 (9,5 %)
Локализация/Location		
Правое полушарие/Right hemisphere	7 (33,4 %)	6 (28,6 %)
Левое полушарие/Left hemisphere	10 (47,5 %)	10 (47,5 %)
Оба полушария/ Both hemispheres	1 (4,8 %)	0 (0 %)
Полушария + базальные структуры/ Hemispheres + basal structures	3 (14,3 %)	5 (23,7 %)
Функциональный статус по шкале Карновского (баллы)/Functional status on the Karnofsky scale (points)		
90–100	3 (14,3 %)	0 (0 %)
60–80	17 (80,9 %)	20 (95,2 %)
Меньше 60/less than 60	1 (4,8 %)	1 (4,8 %)
Объем циторедукции/Extent of cytoreductive surgery		
Близко к тотальному/Close to total	6 (28,6 %)	4 (19,1 %)
Субтотально/Subtotally	8 (38,0 %)	10 (47,5 %)
Частично/Partially	7 (33,4 %)	7 (33,4 %)
Лучевая терапия/радиохирургия/Radiation therapy/radiosurgery		
Без темозоломида/ Without temozolomide	6 (28,6 %)	4 (19,1 %)
С темозоломидом/ With temozolomide	15 (71,4 %)	0 (0 %)
Гамма нож/Кибер нож/ Gamma Knife/Cyber Knife	-	3 (14,3 %)
Не получали ЛТ/Received no radiation therapy	-	14 (66,6 %)
Лекарственная терапия/Chemotherapy		
Темозоломид/Temozolomide		
2–5 циклов/2–5cycles	2 (9,5 %)	8 (38 %)
6–15 циклов/cycles	18 (85,7 %)	–
Более 15 циклов/More than 15 cycles	1 (4,8 %)	–
Другая терапия/Other therapy	–	9 (42,9 %)
Не получали терапию/Received no therapy	–	4 (19,1 %)

(47,5 %). Всем больным выполнялось оперативное вмешательство с разным объемом циторедукции: макроскопически тотальное удаление, субтотальное и частичное. Под макроскопически тотальным удалением понималась резекция 95 % опухоли и более, под субтотальным – 80–94 % и частичным – 79–50 % и открытой биопсией – <50 % [18]. У всех больных объем циторедукции во время первой и второй операции был более 50 %. Оценка степени резекции опухоли проводилась по данным послеоперационных МРТ с контрастным усилением на 2–3-е сут после операции.

После первой операции лучевая терапия (ЛТ) проводилась в 100 %, из них в 71,4 % (15/21) случаев – на фоне ежедневного приема темозоломида. Все пациенты в адъювантном режиме получали химиотерапию (ХТ) темозоломидом от 2 до 18 циклов. Число циклов зависело от эффективности лечения, переносимости ХТ и степени гематологической токсичности. При рецидиве заболевания больные повторно оперировались с последующей ЛТ или радиохимирургией в 33,4 %, а также 2-й линии терапии у большинства больных (80,9 %).

Гистологический диагноз ставился в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС (2016). Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) выполнялось с использованием антител GFAP (poly, DakoCytomation), Ki67 (MIB-1, DakoCytomation), при необходимости – Syn (27G12, DakoCytomation), NB (NB84A, Leica). При оценке цитоплазматического окрашивания антителами (GFAP, Syn, NB) пользовались полуколичественным методом: 0 – окрашивание отсутствует, 1+ – слабое окрашивание, 2+ – умеренное окрашивание, 3+ – интенсивное окрашивание. При ядерном окрашивании (антитело Ki67) определялся процент окрашенных клеток.

У всех пациентов в материалах от первой и второй операций определялась относительная экспрессия мРНК гена *MGMT* при помощи ПЦР в режиме реального времени на оборудовании CFX96 Real-Time PCR Detection System (BioRad Laboratories, США). Выделение мРНК и обратная транскрипция проводились по изложенной ранее методике [19]. Источником мРНК служили патоморфологические образцы опухолевой ткани, залитые в парафин (замороженный материал не включался в работу) с содержанием опухолевых клеток более 85 %. Пороговые уровни для разграничения низкой, средней и высокой экспрессии гена (выраженные в ΔC_t относительно гена-нормализатора *SDHA*) определялись как 20 и 80 перцентили значений относительной экспрессии соответствующих генов в группе из 50 солидных опухолей, отобранных случайным образом. Мутации в генах *IDH1* (экзон 4) и *IDH2* (экзон 4) в опухолевой ткани детектировали при помощи анализа кривых плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением (HRMA – High Resolution Melting Analysis) с последующим секвенированием ДНК.

В процессе анализа эффективности проводимой терапии и длительности выживаемости все больные были разделены на два биологических подтипа по уровню экспрессии мРНК гена *MGMT*: 1-й подтип – с низкой экспрессией гена (ΔC_t , равной 2 и выше) и 2-й подтип – с высокой экспрессией гена (ΔC_t , равной 1,9 и ниже).

Оценка эффективности терапии осуществлялась по данным МРТ с контрастным усилением каждые два цикла химиотерапии и каждые 2–4 мес после ее окончания по критериям RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group) [20]. Части пациентов проводилось ПЭТ с метионином для оценки эффективности лечения и исключения псевдопрогрессии опухоли.

Клинические результаты анализировались с помощью программы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. ВХХR310F964808FA-V). Для определения влияния на безрецидивный период (БРП) степени резекции опухоли, экспрессии мРНК гена *MGMT* (до и после рецидива), а также проводимой терапии использовался модуль «анализ выживаемости» (Cox's F-test и Gehan's Wilcoxon test). В соответствии с руководством к модулю выживаемости в разделе статистика выбиралось большее значение «p» из результатов этих двух тестов. Оценка функции выживания проводилась с помощью метода Каплана–Мейера на основе исследования цензурированных данных с определением ее медианы. Все различия считались достоверными при доверительной вероятности не менее 95 % (уровень значимости $p < 0,05$).

Результаты

Аберрации в генах *IDH1* и *IDH2* определялись в 20 образцах опухолевой ткани, полученных во время первой операции. В 10 % (2/20) случаев выявлена мутация в гене *IDH1(R132H)*. При повторном хирургическом вмешательстве после ЛТ и ХТ обнаружены мутации в обоих генах (*IDH1* и *IDH2*). В 2 случаях повреждение сохранилось в гене *IDH1(R132H)*, и у одного пациента появилась мутация в гене *IDH2(R159G)*, которой в материале от первой операции не было (материал перепроверен).

При анализе влияния разных факторов на продолжительность первого БРП были получены следующие результаты. В нашем исследовании мы не получили зависимость длительности первого БРП от пола ($p=0,17$), возраста (больше 50 и меньше 50 лет, $p=0,64$), функционального статуса по шкале Карновского ($p=0,43$), объема поражения (1 доля vs 2 доли и более) ($p=0,41$) и степени циторедукции ($p=0,27$). На первый БРП оказало влияние число циклов адъювантной ХТ темозоломидом с тенденцией к достоверности ($p=0,07$) (рис. 1а). Медиана БРП при проведении 6 циклов ХТ темозоломидом и более составила 65 нед, при терапии 5 циклами и менее – всего 21,5 нед.

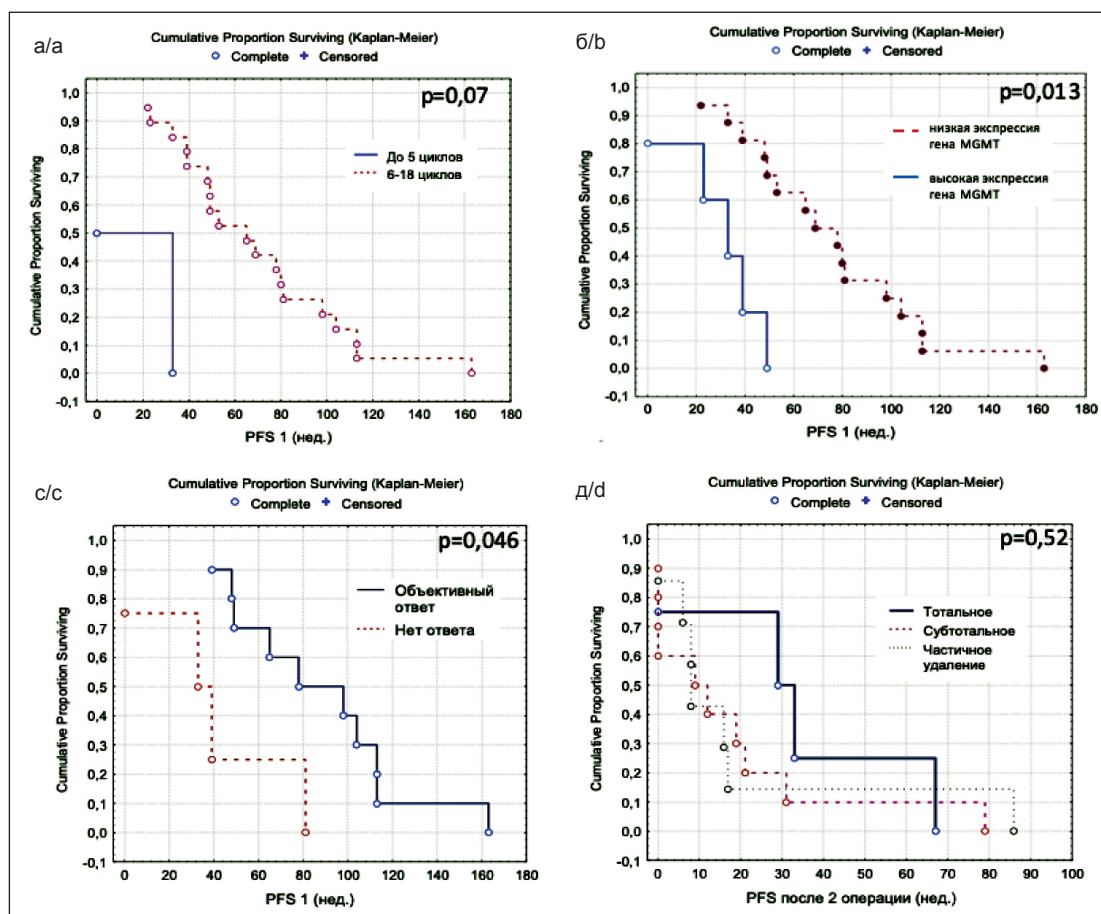


Рис. 1. а. Первый БРП в зависимости от числа циклов ХТ темозоломидом. Прерывистая линия – от 6 до 18 циклов, сплошная линия – 5 циклов и менее ($p=0,07$); б. Первый БРП в зависимости от уровня экспрессии мРНК гена *MGMT*. Прерывистая линия – низкая экспрессия (ΔCt равной 2 и выше), сплошная линия – высокая экспрессия (ΔCt равной 1,9 и ниже) ($p=0,013$); в. Первый БРП в зависимости от ответа опухоли на терапию первой линии. Сплошная линия – полный и частичный ответ, прерывистая линия – отсутствие объективного ответа ($p=0,046$); г. Второй БРП в зависимости от степени циторедукции ($p=0,52$)

Fig. 1. a. The first PFS according to the number of cycles of chemotherapy with temozolomide. Broken line – from 6 to 18 cycles, solid line – 5 cycles or less ($p=0,07$). b. The first PFS according to the level of mRNA expression of the *MGMT* gene. Broken line – low expression (ΔCt equal to 2 and higher), solid line – high expression (ΔCt equal to 1.9 and lower) ($p=0,013$). c. The first PFS according to the response of the tumor to first-line therapy. Solid line – a complete and partial response, broken line – the absence of an objective response ($p=0,046$). d. The second PFS according to the extent of resection ($p=0,52$)

Длительность первого БРП при терапии темозоломидом со статистической достоверностью зависела от экспрессии мРНК гена *MGMT*. Все пациенты по уровню экспрессии были разделены на два биологических подтипа: 1-й подтип – с низкой экспрессией мРНК гена *MGMT* (16 больных) и 2-й подтип – с высокой экспрессией (5 больных). Безрецидивная выживаемость оказалась выше на 40,5 нед в группе с низкой экспрессией мРНК гена *MGMT* (73,5 нед vs 33 нед, $p=0,013$) (рис. 1б).

Развитие полного и частичного ответа опухоли на терапию темозоломидом было связано с низкой экспрессией гена *MGMT* на уровне тенденции, увеличивая продолжительность жизни на 9,3 мес (по χ^2 Пирсона – $p=0,02$, по F-критерию Фишера – $p=0,08$). При высокой экспрессии гена полный ответ на терапию не наблюдался ни в одном случае, частичный ответ был только у 1 пациента. В конечном итоге была выявлена статистическая зависимость первого БРП от наличия объективного

ответа (полный + частичный vs стабилизация + продолженный рост) на терапию первой линии (88 нед vs 36 нед, $p=0,046$) (рис. 1в).

При рецидиве заболевания пациенты снова оперировались с пересмотром гистологических препаратов и дальнейшим анализом влияния некоторых параметров на выживаемость. У всех пациентов при повторном хирургическом вмешательстве объем циторедукции составил более 50 %. При этом тотальное удаление рецидивной опухоли выполнено 4 (19,1%), субтотальное – 10 (47,5 %), частичное – 7 (33,4 %) больным (табл. 1). Медиана второго БРП при тотальном удалении составила 31 нед, при субтотальном удалении – 10,5 нед, при частичном – 7,8 нед, однако значимых различий не получено ($p=0,52$) (рис. 1г).

Уровень экспрессии мРНК гена *MGMT* повторно определялся в материале от второй операции. С наступлением рецидива (после проведенной ЛТ и ХТ в первой линии) экспрессия гена *MGMT* оста-

Таблица 2/Table 2

Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика больных с первичной ГБГIV до и после рецидива
Clinical and molecular genetic characteristics of patients with primary GB (grade-IV) before and after relapse

№	Возраст/Age	Пол/Gender	ИК KPS	Локализация/Location	Объем удаления (1 op)/ Extent of resection (1st sur)	Мутация IDH1/2 (1 op)/Mutation IDH1/2 (1st sur)	Экспрессия мРНК гена MGMT (ΔCt) (1 op)/mRNA expression of MGMT gene	ЛТ/RT	ХТ 1 линия (Тем), число циклов/ First-line CH, number of cycles	Ответ на ХТ (1 линия)/ Response to first-line CH	1-й БРП (нед)/ First disease-free survival (weeks)	Объем удаления (2 op)/ Resection (2-nd sur)	Мутация IDH1/2 (2 op)/ Mutation IDH1/2 (2nd sur)	Экспрессия мРНК гена MGMT (ΔCt) (2 op)/mRNA expression of MGMT gene (2-nd sur)	ЛТ после 2 op/ RT after 2nd sur	2-я линия терапии (число циклов)/ second-line CH number of cycles	Ответ на ХТ (2 линия)/ response to second-line CH	2-й БРП (нед)/ Second disease-free survival (weeks)	ОВ (нед)/ OS (w)
1	44	м/м	70	В, Т/ Т, Р	Ст/ St	IDH1 (R132H)	н/л(7,6)	без Тем/ without Tem	15	ЧО/ PR	98	Ст/St	IDH1 (R132H)	н/л(5,0)	–	Тем (2ц) Tem (2 c)	ПР/PR	21	143
2	47	м/м	90	В, Т/ Т, Р	Ст/St	Нет/no	н/л(3,2)	с Тем/ with Tem	10	ПО/ CR	65	Ч/Р	Нет/no	н/л (7,6)	–	Ав+Ири (4ц)/ Av+Iri (4c)	ПР/PR	0	93
3	56	ж/ф	80	В/Т	Ч/Р	Нет/no	н/л(2,2)	с Тем/ with Tem	5	С/С	33	Ст/St	Нет/no	н/л (2,4)	Кибер нож/ Cyber knife	Тем (2ц)/ Tem (2 c)	ПР/PR	9	71
4	48	ж/ф	70	В/Т	Ст/St	Нет/no	н/л (5,0)	с Тем/ with Tem	9	ПО/CR	104	Ст/St	Нет/no	в/л (1,4)	ЛТ/RT	–	–	0	141
5	62	ж/ф	90	В/Т	Ст/St	Нет/no	н/л (3,0)	с Тем/ with Tem	12	ПО/CR	78	Ч/Р	Нет/no	в/л (1,9)	Кибер нож/ cyber knife	PCV (1ц)/1 c	ПР/PR	17	109
6	56	ж/ф	80	Л/Ф	Ч/Р	Нет/no	н/л (2,6)	с Тем/ with Tem	6	ПО/CR	163	Т/Т	Нет/no	н/л(4,2)	ЛТ/RT	Тем (4ц)/ Tem (4 c)	нет РО/ no RT	29	191
7	32	ж/ф	50	МТ, две Л/ CC, two F	Ч/Р	Нет/no	в/л (1,0)	без Тем/ without Tem	2	ПР/PR	0	Ст/St	Нет/no	в/л (0,0)	–	PCV (6ц)/6 c	С/С	19	153
8	46	м/м	80	Т, В/ Р, Т	Т/Т	Нет/no	в/л (1,7)	с Тем/ with Tem	6	нет РО/ noRT	33	Т/Т	Нет/no	н/л (2,1)	ЛТ/RT	Ав+Ири (11ц) Av+Iri (11c)	нет РО/ no RT	67	193
9	35	ж/ф	70	В/Р	Т/Т	Нет/no	н/л (3,8)	без Тем/ without Tem	6	нет РО/ no RT	69	Т/Т	Нет/no	в/л (1,5)	–	Тем (4ц) Tem (4 c)	нет РО/ no RT	33	157

Окончание таблицы 2/End of Table 2

10	53	м/м	70	две Т, В/ two P, T	T/T	Нет/но	н/л (2,9)	без Тем/ without Tem	9	нет РО/ no RT	80	С _т /St	Нет/но	н/л (4,5)	ЛП/RT	Тем+Ав (9л) Тем+Ав (9 с)	C/S	31	173
11	40	ж/ф	80	T/P	Ч/Р	Нет/но	н/л (7,6)	с Тем/ with Tem	6	ПО/CR	113	С _т /St	Нет/но	в/л (1,0)	–	Тем (8л) Тем (8 с)	ЧО/PR	79	387
12	43	м/м	80	T/P	С _т /St	Нет/но	в/л (0,8)	с Тем/ with Tem	13	ЧО/PR	39	Ч/Р	Нет/но	н/л (2,1)	–	Ав+Ири (11л) Ав+Ири (11с)	C/S	86	191
13	47	м/м	90	MT, Л/ CC, F	Ч/Р	Нет/но	н/л (2,3)	с Тем/ with Tem	14	C/S	81	Ч/Р	Нет/но	н/л (2,1)	ЛП/RT	–	–	16	128
14	37	ж/ф	80	T/P	T/T	–	в/л (0,6)	с Тем/ with Tem	6	нет РО/ no RT	23	Ч/Р	–	в/л (0,3)	–	–	–	8	56
15	54	ж/ф	80	MT, Л, T/ SS,F,P	Ч/Р	Нет/но	н/л (2,2)	с Тем/ with Tem	9	ЧО/PR	49	С _т /St	IDH2 (R159G)	в/л (1,4)	ЛП/RT	Ав+Ири (5л) Ав+Ири (5с)	C/S	12	98
16	49	ж/ф	70	T, B/ P, T	С _т /St	Нет/но	н/л (7,6)	с Тем/ with Tem	10	ПО/CR	48	С _т /St	Нет/но	н/л (7,6)	–	–	–	0	73
17	38	ж/ф	80	T, B/ P, T	Ч/Р	Нет/но	н/л (3,5)	без Тем/with- out Tem	7	C/S	39	С _т /St	Нет/но	н/л (2,6)	–	Тем (2л) Тем (2 с)	ПР/PR	0	57
18	37	ж/ф	80	B/P	T/T	Нет/но	в/л (0,2)	с Тем/ with Tem	8	нет РО/ no RT	49	Ч/Р	Нет/но	в/л (-0,2)	–	Ав+Ири (3л) Ав+Ири (3с)	C/S	8	93
19	28	ж/ф	80	B/P	С _т /St	IDH1 (R132H)	н/л (3,0)	с Тем/ with Tem	18	ПО/CR	113	T/T	IDH1 (R132H)	н/л (3,6)	–	Тем (3л) Тем (3 с)	ПР/PR	0	126
20	63	ж/ф	80	B/P	T/T	Нет/но	н/л (5,0)	без Тем/ without Tem	6	нет РО/ no RT	22	С _т /St	Нет/но	н/л (2,8)	–	Тем (2л) Тем (2 с)	ПР/PR	0	45
21	47	м/м	80	Л, T/ F, P	С _т /St	Нет/но	н/л (5,0)	с Тем/ with Tem	6	нет РО/ no RT	53	Ч/Р	Нет/но	н/л (4,6)	–	Ав+Ири (2л) Ав+Ири (2с)	ПР/PR	6	95

Примечание: м – мужской, ж – женский; ИК – функциональный статус по шкале Карновского; оп – операция; Тем – темозоломид; ОВ – общая выживаемость; В – височная доля; Т – темная доля; Л – лобная доля; МТ – мозолистое тело; С_т – субтотальное удаление; Ч – частичное удаление; Т – тотальное удаление; н – низкий уровень экспрессии мРНК гена *MGMT*; в – высокий уровень экспрессии мРНК гена *MGMT*; ЧО – частичный ответ; ПО – полный ответ; С – стабилизирующая, ПР – продолженный рост; нет РО – резидуальная опухоль отсутствует; Ав – авастин; Ири – иринотекан; PCV – схема химиотерапии (прокарбазин, ломустин, винкристин).

Note: m – male; w – female; KPS – Karnovsky Performance Status; sur – surgery; RT – radiation therapy; HT – chemotherapy; Tem – temozolomide; DFS – disease-free survival; OS – overall survival; T – temporal lobe; P – parietal lobe; F – frontal lobe; CC – corpus callosum; St – subtotal resection; H – partial resection; T – total resection; n – low level of mRNA expression of the *MGMT* gene; c – high level of mRNA expression of the *MGMT* gene; PR – partial response; S – complete response; no RT – no residual tumor; w – week; Av – avastin; Iri – irinotecan; PCV – chemotherapy regimen (procarbazine, lomustine, vincristine).

лась прежней в 66,7% (14/21), повышение экспрессии мРНК наблюдалось в 23,8 % (5/21), снижение экспрессии гена отмечено только в 9,5 % (2/21). Подробная характеристика больных с данными о терапии в первой и второй линиях, результатами лечения и молекулярно-генетическими характеристиками до и после рецидива представлена в табл. 2.

Повторная ЛТ/радиохирургия проведена 7 пациентам (33,4 %, 7/21). Вторую линию ХТ получали 17 больных, из них 8 – темозоломид. Влияния уровня экспрессии мРНК гена *MGMT* на медиану второго БРП на всем массиве больных, которые получали ХТ во 2-й линии, не выявлено ($p=0,39$). Отдельно проанализирована группа больных, которая во второй линии получала темозоломид (табл. 2, выделено цветом). Только у 1 пациента наблюдался частичный ответ на терапию, при этом уровень экспрессии мРНК гена *MGMT* в этом случае был высоким. У 5 больных с низкой экспрессией гена вместо ожидаемого положительного ответа на терапию наблюдался продолженный рост опухоли при первом же МРТ-контроле.

Обсуждение

С появлением темозоломида и бевацизумаба в практической деятельности нейроонколога и с применением персонифицированного подхода стало понятно, что на продолжительность жизни больных в большой степени оказывают влияние молекулярные особенности самой опухоли и проведенное лечение, чем степень поражения головного мозга и объем циторедукции при условии удовлетворительного состояния пациента (оценка функционального статуса по шкале Карновского и шкале ECOG) [21, 22].

На данный момент основным и пока единственным предиктивным маркером в лечении пациентов с ГБ остается ген *MGMT* [8, 11]. Исследователи пришли к заключению, что у пациентов с низкой активностью гена *MGMT* в опухоли (наличие метилирования промотора гена или низкий уровень экспрессии) при стандартном комплексном лечении показатели выживаемости были выше, чем у больных с высокой его активностью [8, 13]. Безрецидивная продолжительность жизни у оперированных больных с первичной ГБ при комплексной терапии (лучевая и химиотерапия) при высокой активности гена *MGMT*, по данным разных источников, составляет от 2,7 до 10,5 мес [23, 24], а при низкой активности гена – от 8,2 до 24 мес [13, 23, 24]. В настоящем исследовании мы получили схожие результаты: медиана первого БРП у пациентов с низкой экспрессией мРНК гена *MGMT* при комплексной терапии была выше на 9,6 месяцев, чем у пациентов с высокой экспрессией мРНК данного гена (73,5 нед vs 33 нед, $p=0,013$).

С наступлением рецидива, когда опухоль претерпела множество преобразований в геноме, перед

нейроонкологами возникает целый ряд вопросов. Для определения лекарственной тактики во 2-й линии и целесообразности повторного назначения темозоломида при рецидиве ГБ необходимо учитывать не только клинические аспекты течения заболевания, но и данные повторного молекулярно-генетического исследования. По данным литературы, при рецидивировании глиобластомы после стандартного лечения, включающего ЛТ и ХТ темозоломидом, экспрессия мРНК гена *MGMT* может меняться. Крайне редко она снижается, чаще всего остается на прежнем уровне или повышается (табл. 3). При анализе собственных данных мы пришли к похожим результатам: в 66,7 % экспрессия мРНК гена *MGMT* осталась прежней, при этом не было выявлено зависимости уровня экспрессии от числа циклов химиотерапии, проведенных в первой линии. Остается неясным, сохраняет ли свои предиктивные свойства ген *MGMT* после рецидива в случае, когда его экспрессия остается или становится низкой? Исследований по этой проблеме очень мало, и единого мнения нет. В одних исследованиях подтверждается предиктивная роль гена *MGMT* после рецидивирования ГБ [35, 36], в других работах – нет [37, 38]. По результатам нашего исследования эффективность 2-й линии терапии не зависела от уровня экспрессии гена *MGMT*. В современной литературе описываются возможные причины, объясняющие потерю предиктивной значимости гена *MGMT* после рецидива ГБ даже в случае низкого уровня его экспрессии. Во-первых, под воздействием различных факторов, в том числе химиотерапии, в ГБ происходят перестройки молекулярно-генетического статуса с появлением новых альтераций (амплификация в гене *EGFR*; мутации в генах *TP53*, *PTEN* и *PDGFRA*; делеции в генах *RBI*, *NF1*, *CDKN2A* и *CDKN2B*, и др.); в том числе могут возникнуть мутации в генах системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (в первую очередь в системе MMR гены *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *MLH3* и *PMS2*), что приводит к нарушению их работы и сопровождается появлением еще большего количества мутаций [16, 17]. Во-вторых, в процессе лечения все доминантные клоны первичной опухоли, чувствительные к проводимой терапии, гибнут, а сохранившиеся клетки-предшественники, имея повышенный потенциал к самообновлению с неизвестной дифференцировкой, образуют опухолевую массу, резистентную к цитостатикам, которые назначались в первой линии [17].

Благодаря уже имеющимся немногочисленным исследованиям стало понятно, что опухолевые клетки, избегая собственной гибели под воздействием лучевой и лекарственной терапии, эволюционируют и приобретают генотип, устойчивый к дальнейшему лечению. Положение усугубляется еще и тем, что единственный на сегодняшний день предиктивный маркер (ген *MGMT*) при рециди-

Таблица 3/Table 3

Сравнительная характеристика изменения активности гена MGMT у больных с первичной ГБ GIV до и после рецидива. Обзор литературы и результаты собственного исследования

Comparative characteristics of changes in the activity of the MGMT gene in patients with primary GB GIV before and after relapse. Literature review and results of our own research

Исследование/ Authors	Число больных/ Number of patients	Средний возраст/ Median age	Пол/Gender	Метод исследования/ Study method	Лечение первичной опухоли/ Treatment of the primary tumor	Активность гена MGMT/ Activity of MGMT gene		
						Без изме- нений/ Without changes	Повыше- ние/ Increase	Сниже- ние/ Decrease
Parkinson J.F. et al., 2008 [25]	8	56,5	7/1	МС-ПЦР/ MS-PCR	ЛТ с Тем (2 случая + Прокарбазин, 1 случай + Целекоксиб)/ RT with Tem (2 cases + Procarbazine, 1 case + Celecoxib)	6 (75 %)	–	2 (25 %)
	7	55,2	6/1	ИГХ/ИНС	ЛТ, МХТ Тем/ RT, MCT Tem	1 (14,4 %)	3 (42,8 %)	3 (42,8 %)
Metellus P. et al., 2009 [26]	18	59	м>ж	МС-ПЦР/ MS-PCR	ЛТ с Тем (75 мг/м ² /сут) + МХТ Тем/ RT with Tem (75 mg/m ² / day) + MCT Tem	18 (100 %)	–	–
Christmann M. et al., 2010 [27]	9	–	–	МС-ПЦР/ MS-PCR	ЛТ + МХТ Тем/RT/RT with Tem	1 (11,1 %)	6 (66,7 %)	2 (22,2 %)
Jung Tae-Young et al., 2010 [28]	16	52,06	7/9	МС-ПЦР/ MS-PCR	ЛТ/ЛТ с Тем (75 мг/м ² / сут) + МХТ Тем (150 RT/ RT with Tem 200 мг/м ² , 5/28)/	12 (75 %)	3 (18,75 %)	1 (6,25 %)
				ИГХ/ИНС	RT/RT with Tem (75 mg/ m ² /day) + MCT Tem (150 RT/RT with Tem 200 мг/ m ² , 5/28)	2 (12,5 %)	14 (87,5 %)	–
Felsberg J. et al., 2011 [29]	64	57,4	м>ж	МС-ПЦР/ MS-PCR	ЛТ с Тем + МХТ Тем/ЛТ	57 (89 %)	5 (7,9%)	2 (3,1 %)
	48			Пиросеквениро- вание/ Pyrosequencing	с Тем/ RT with Tem + MCH Tem/ RT with Tem	43 (89,6 %)	5 (10,4 %)	–
	29			ИГХ/ИНС		8 (27,6 %)	12 (41,4 %)	9 (31 %)
Park Chul-Kee et al., 2012 [30]	24	60,1	15/9	МС-ПЦР/ MS-PCR	Протокол Stupp/ЛТ с Тем/ ЛТ+МХТ Тем/ protocol Stupp/RT with Tem / RT + MCT Tem	22 (91,6 %)	1 (4,2 %)	1 (4,2 %)
				ИГХ/ИНС		19 (79,2 %)	4 (16,7 %)	1 (4,1 %)
Brandes A.A. et al., 2010 [31]	38	49	28/10	МС-ПЦР/ MS-PCR	Протокол Stupp/ Protocol Stupp	24 (63,2 %)	8 (21 %)	6 (15,8 %)
Brandes A.A. et al., 2017 [32]	108	50,8	69/39	МС-ПЦР/ MS-PCR	Протокол Stupp/ Protocol Stupp	81 (75 %)	16 (14,9 %)	11 (10,1 %)
O'Regan C.J. et al., 2017 [33]	22	49,5	12/10	Пиросеквениро- вание/ Pyrosequencing	Протокол Stupp/ Protocol Stupp	14 (63 %)	5 (23 %)	3 (14 %)
Hudson A.M. et al., 2018 [34]	19	60	12/7	МС-ПЦР/ MS-PCR	Протокол Stupp/ ЛТ + МХТ Тем/ protocol Stupp/RT + MCH Tem	17 (89,5 %)	2 (10,5 %)	–
Настоящее исследование/ Present study	21	47	7/14	ПЦР в режи- ме реального времени/ Real-time PCR	Протокол Stupp/ ЛТ + МХТ Тем/ protocol Stupp/RT + MCH Tem	14 (66,7 %)	5 (23,8 %)	2 (9,5 %)

Примечание: МС-ПЦР – метилспецифическая полимеразная цепная реакция; ИГХ – иммуногистохимия; Тем – темозоломид; МХТ – монохимиотерапия; протокол Stupp – ЛТ с Тем (75 мг/м²/сут) + МХТ Тем (150–200 мг/м², 6 циклов, 5/28)

Note: MS-PCR – methyl-specific polymerase chain reaction; ИНС – immunohistochemistry; RT – radiation therapy; Тем – temozolomide; MCT – monochemotherapy; Stupp protocol – RT with Tem (75 mg/m²/day) + MCT Tem (150–200 mg/m², 6 cycles, 5/28)

ировании может терять свою функцию. В этой ситуации стоит больше ориентироваться на уровень экспрессии других генов: *VEGF* (сосудисто-эндотелиальный фактор роста) и *ERCC1* (ген эксцизионной репарации ДНК) с целью назначения

во 2-й линии терапии препаратов бевацизумаб и цисплатин/карбоплатин соответственно. Снижение предиктивной значимости гена *MGMT* побуждает искать новые эффективные и безопасные для пациента терапевтические опции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., Boscia A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro Oncol.* 2018 Oct 1; 20(suppl_4): iv1–iv86. doi: 10.1093/neuonc/noy131.
2. Norohe D.S., Poulsen H.S., Lassen U. Hallmarks of glioblastoma: a systematic review. *ESMO Open.* 2017 Feb 22; 1(6): e000144. doi: 10.1136/esmoopen-2016-000144.
3. 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 Feb 20; 370(8): 699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1308573.
4. Amelot J., De Cremoux P., Quillien V., Polivka M., Adle-Biasette H., Lehmann-Che J., Françoise L., Carpentier A.F., George B., Mandonnet E., Froelich S. IDH-Mutation Is a Weak Predictor of Long-Term Survival in Glioblastoma Patients. *PLoS One.* 2015 Jul 9; 10(7): e0130596. doi: 10.1371/journal.pone.0130596.
5. Мацко М.В., Мацко Д.Е., Волков Н.М., Улитин А.Ю., Моисеенко В.М., Имянитов Е.Н., Иевлева А.Г. Морфологические и молекулярно-генетические особенности первичных глиобластом у пациентов с необычно высокой продолжительностью жизни. *Сибирский онкологический журнал.* 2019; 18(3): 34–44. [Matsko M.V., Matsko D.E., Volkov N.M., Ulitin A.Yu., Moiseenko V.M., Imyanitov E.N., Iyevleva A.G. Morphologic and molecular features of primary glioblastoma in patients surviving more than 3 years. *Siberian Journal of Oncology.* 2019; 18(3): 34–44. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-34-44.
6. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., van den Bent M.J., Taphoorn M.J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Allgeier A., Fisher B., Belanger K., Hau P., Brandes A.A., Gijtenbeek J., Marosi C., Vecht C.J., Mokhtari K., Wesseling P., Villa S., Eisenhauer E., Gorlia T., Weller M., Lacombe D., Cairncross J.G., Mirimanoff R.O.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009 May; 10(5): 459–66. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.
7. Zagzag D., Esencay M., Mendez O., Yee H., Smirnova I., Huang Y., Chiriboga L., Lukyanov E., Liu M., Newcomb E.W. Hypoxia- and vascular endothelial growth factor-induced stromal cell-derived factor-1 α /CXCR4 expression in glioblastomas: one plausible explanation of Scherer's structures. *Am J Pathol.* 2008 Aug; 173(2): 545–60. doi: 10.2353/ajpath.2008.071197.
8. Hegi M.E., Diserens A.C., Gorlia T., Hamou M.F., de Tribolet N., Weller M., Kros J.M., Hainfellner J.A., Mason W., Mariani L., Bromberg J.E., Hau P., Mirimanoff R.O., Cairncross J.G., Janzer R.C., Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10; 352(10): 997–1003. doi: 10.1056/NEJMoa043331.
9. Perry J.R., Laperriere N., O'Callaghan C.J., Brandes A.A., Menten J., Phillips C., Fay M., Nishikawa R., Cairncross J.G., Roa W., Osoba D., Rossiter J.P., Sahgal A., Hirte H., Laigle-Donadey F., Franceschi E., Chinot O., Golfopoulos V., Fariselli L., Wick A., Feuvret L., Back M., Tills M., Winch C., Baumert B.G., Wick W., Ding K., Mason W.P.; Trial Investigators. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017; 376(11): 1027–1037. doi: 10.1056/NEJMoa1611977.
10. Matsko M.V., Imyanitov E.N. Predictive role of O⁶-methylguanine DNA methyltransferase status for the treatment of brain tumors. *Epigen Terr Cancer.* 2015. 251–279. doi: 10.1007/978-94-017-9639-2_9.
11. 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.
12. Samson L., Cairns J. A new pathway for DNA repair in *Escherichia coli*. *Nature.* 1977; 267: 281–283.
13. Park C.K., Lee S.H., Kim T.M., Choi S.H., Park S.H., Heo D.S., Kim I.H., Jung H.W. The value of temozolomide in combination with radiotherapy during standard treatment for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol.* 2013 Apr; 112(2): 277–83. doi: 10.1007/s11060-013-1060-3.
14. Chen C., Xu T., Lu Y., Chen J., Wu S. The efficacy of temozolomide for recurrent glioblastoma multiforme. *Eur J Neurol.* 2013 Feb; 20(2): 223–30. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03778.x.
15. Campos B., Olsen L.R., Urup T., Poulsen H.S. A comprehensive profile of recurrent glioblastoma. *Oncogene.* 2016 Nov 10; 35(45): 5819–5825. doi: 10.1038/ncr.2016.85.
16. Kim J., Lee I.H., Cho H.J., Park C.K., Jung Y.S., Kim Y., Nam S.H., Kim B.S., Johnson M.D., Kong D.S., Seol H.J., Lee J.I., Joo K.M., Yoon Y., Park W.Y., Lee J., Park P.J., Nam D.H. Spatiotemporal Evolution of the Primary Glioblastoma Genome. *Cancer Cell.* 2015 Sep 14; 28(3): 318–28. doi: 10.1016/j.ccell.2015.07.013.
17. Kim H., Zheng S., Amini S.S., Virk S.M., Mikkelsen T., Brat D.J., Grimsby J., Sougnez C., Muller F., Hu J., Sloan A.E., Cohen M.L., Van Meir E.G., Scarpance L., Laird P.W., Weinstein J.N., Lander E.S., Gabriel S., Getz G., Meyerson M., Chin L., Barnholtz-Sloan J.S., Verhaak R.G. Whole-genome and multisector exome sequencing of primary and post-treatment glioblastoma reveals patterns of tumor evolution. *Genome Res.* 2015 Mar; 25(3): 316–27. doi: 10.1101/gr.180612.114.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Central Nervous System Cancers. Version 2.2019.
19. Mitiushkina N.V., Iyevleva A.G., Poltoratskiy A.N., Ivantsov A.O., Togo A.V., Polyakov I.S., Orlov S.V., Matsko D.E., Novik V.I., Imyanitov E.N. Detection of EGFR mutations and EML4-ALK rearrangements in lung adenocarcinomas using archived cytological slides. *Cancer Cytopathol.* 2013 Jul; 121(7): 370–6. doi: 10.1002/cncy.21281.
20. Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A., Cloughesy T.F., Sorensen A.G., Galanis E., Degroot J., Wick W., Gilbert M.R., Lassman A.B., Tsien C., Mikkelsen T., Wong E.T., Chamberlain M.C., Stupp R., Lamborn K.R., Vogelbaum M.A., van den Bent M.J., Chang S.M. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 10; 28(11): 1963–72. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3541.
21. Zhang C., Yao Y., Wang Y., Chen Z., Wu J., Mao Y., Zhou L. Temozolomide for adult brain stem glioblastoma: case report of a long-term survivor. *Int J Neurosci.* 2010 Dec; 120(12): 787–91. doi: 10.3109/00207454.2010.520377.
22. Marchi F., Sahmane N., Cerutti R., Cipriani D., Barizzi J., Stefanini F.M., pistolio S., Cerati M., Balbi S., Mazzucchelli L., Sessa F., Pesce G.A., Reinert M., Frattini M. The Impact of Surgery in IDH 1 Wild Type Glioblastoma in Relation With the MGMT Deregulation. *Front Oncol.* 2020 Jan 24; 9: 1569. doi: 10.3389/fonc.2019.01569.
23. Felsberg J., Rapp M., Loeser S., Fimmers R., Stummer W., Goepfert M., Steiger H.J., Friedensdorf B., Reifenberger G., Sabel M.C. Prognostic significance of molecular markers and extent of resection in primary glioblastoma patients. *Clin Cancer Res.* 2009 Nov 1; 15(21): 6683–93. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2801.
24. Quillien V., Lavenue A., Sanson M., Legrain M., Dubus P., Karayan-Tapon L., Mosser J., Ichimura K., Figarella-Branger D. Outcome-based determination of optimal pyrosequencing assay for MGMT methylation detection in glioblastoma patients. *J Neurooncol.* 2014 Feb; 116(3): 487–96. doi: 10.1007/s11060-013-1332-y.
25. Parkinson J.F., Wheeler H.R., Clarkson A., McKenzie C.A., Biggs M.T., Little N.S., Cook R.J., Messina M., Robinson B.G., McDonald K.L. Variation of O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation in serial samples in glioblastoma. *J Neurooncol.* 2008 Mar; 87(1): 71–8. doi: 10.1007/s11060-007-9486-0.
26. Metellus P., Coulbaly B., Nanni L., Fina F., Eudes N., Giorgi R., Barrie M., Chinot O., Fuentes S., Dufour H., Ouafik L., Figarella-Branger D. Prognostic impact of O6-methylguanine-DNA methyltransferase silencing in patients with recurrent glioblastoma multiforme who undergo surgery and carmustine wafer implantation: a prospective patient cohort. *Cancer.* 2009 Oct 15; 115(20): 4783–94. doi: 10.1002/cncr.24546.
27. Christmann M., Nagel G., Horn S., Krahn U., Wiewrodt D., Sommer C., Kaina B. MGMT activity, promoter methylation and immunohistochemistry of pretreatment and recurrent malignant gliomas: a comparative study on astrocytoma and glioblastoma. *Int J Cancer.* 2010 Nov 1; 127(9): 2106–18. doi: 10.1002/ijc.25229.
28. Jung T.Y., Jung S., Moon K.S., Kim I.Y., Kang S.S., Kim Y.H., Park C.S., Lee K.H. Changes of the O6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation and MGMT protein expression after

adjuvant treatment in glioblastoma. *Oncol Rep.* 2010; 23(5): 1269–76. doi: 10.3892/or_00000760.

29. Felsberg J., Thon N., Eigenbrod S., Hentschel B., Sabel M.C., Westphal M., Schackert G., Kreth F.W., Pietsch T., Löffler M., Weller M., Reifenberger G., Tonn J.C.; German Glioma Network. Promoter methylation and expression of MGMT and the DNA mismatch repair genes MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 in paired primary and recurrent glioblastomas. *Int J Cancer.* 2011 Aug 1; 129(3): 659–70. doi: 10.1002/ijc.26083.

30. Felsberg J., Thon N., Eigenbrod S., Hentschel B., Sabel M.C., Westphal M., Schackert G., Kreth F.W., Pietsch T., Löffler M., Weller M., Reifenberger G., Tonn J.C.; German Glioma Network. Promoter methylation and expression of MGMT and the DNA mismatch repair genes MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 in paired primary and recurrent glioblastomas. *Int J Cancer.* 2011 Aug 1; 129(3): 659–70. doi: 10.1002/ijc.26083.

31. Brandes A.A., Franceschi E., Tosoni A., Bartolini S., Bacci A., Agati R., Ghimenton C., Turazzi S., Talacchi A., Skrap M., Marucci G., Volpin L., Morandi L., Pizzolitto S., Gardiman M., Andreoli A., Calucci F., Ermani M. O(6)-methylguanine DNA-methyltransferase methylation status can change between first surgery for newly diagnosed glioblastoma and second surgery for recurrence: clinical implications. *Neuro Oncol.* 2010 Mar; 12(3): 283–8. doi: 10.1093/neuonc/nop050.

32. Brandes A.A., Franceschi E., Paccapelo A., Tallini G., De Biase D., Ghimenton C., Danielli D., Zunarelli E., Lanza G., Silini E.M., Sturiale C., Volpin L., Servadei F., Talacchi A., Fioravanti A., Pia Foschini M., Bartolini S., Pession A., Ermani M. Role of MGMT Methylation Status at Time of Diagnosis and Recurrence for Patients with Glioblastoma: Clinical Implications. *Oncologist.* 2017 Apr; 22(4): 432–437. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0254.

33. O'Regan C.J., Kearney H., Beausang A., Farrell M.A., Brett F.M., Cryan J.B., Loftus T.E., Buckley P.G. Temporal stability of MGMT promoter methylation in glioblastoma patients undergoing STUPP protocol. *J Neurooncol.* 2018 Apr; 137(2): 233–240. doi: 10.1007/s11060-017-2722-3.

34. Hudson A.L., Parker N.R., Khong P., Parkinson J.F., Dwight T., Ikin R.J., Zhu Y., Chen J., Wheeler H.R., Howell V.M. Glioblastoma Recurrence Correlates With Increased APE1 and Polarization Toward an Immuno-Suppressive Microenvironment. *Front Oncol.* 2018; 8: 314. doi: 10.3389/fonc.2018.00314.

35. Gutenberg A., Bock H.C., Brück W., Doerner L., Mehdorn H.M., Roggendorf W., Westphal M., Felsberg J., Reifenberger G., Giese A. MGMT promoter methylation status and prognosis of patients with primary or recurrent glioblastoma treated with carmustine wafers. *Br J Neurosurg.* 2013 Dec; 108(6): 772–8. doi: 10.3109/02688697.2013.791664.

36. Weller M., Tabatabai G., Kästner B., Felsberg J., Steinbach J.P., Wick A., Schnell O., Hau P., Herrlinger U., Sabel M.C., Wirsching H.G., Ketter R., Bähr O., Platten M., Tonn J.C., Schlegel U., Marosi C., Goldbrunner R., Stupp R., Homicsko K., Pichler J., Ninkovic J., Meixensberger J., Vajkoczy P., Kollias S., Hüsing J., Reifenberger G., Wick W.; DIRECTOR Study Group. MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. *Clin Cancer Res.* 2015 May 1; 21(9): 2057–64. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2737.

37. Sadones J., Michotte A., Veld P., Chaskis C., Sciort R., Menten J., Joossens E.J., Strauven T., D'Hondt L.A., Sartenaer D., Califice S.F., Bierau K., Svensson C., De Grève J., Neyns B. MGMT promoter hypermethylation correlates with a survival benefit from temozolomide in patients with recurrent anaplastic astrocytoma but not glioblastoma. *Eur J Cancer.* 2009 Jan; 45(1): 146–53. doi: 10.1016/j.ejca.2008.09.002.

38. Quick J., Gessler F., Ditzmann S., Hattingsen E., Harter P.N., Weise L.M., Franz K., Seifert V., Senft C. Benefit of tumor resection for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2014 Apr; 117(2): 365–72. doi: 10.1007/s11060-014-1397-2.

Поступила/Received 16.07.2020
Принята в печать/Accepted 18.01.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мацко Марина Витальевна, доктор медицинских наук, врач-онколог, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2014-2268. AuthorID (РИНЦ): 918790. ORCID: 0000-0003-1564-0943. Researcher ID (WOS): W-9626-2018.

Скляр Софья Сергеевна, младший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-3284-9688.

Улитин Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, руководитель НИЛ нейроонкологии, «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8343-4917.

Мацко Дмитрий Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург, Россия).

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель научного отдела биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1909-7323. Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

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

Ни Валерия Игоревна, лаборант-исследователь научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-2011-2224.

Волков Никита Михайлович, кандидат медицинских наук, начальник отдела организации клинических исследований, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1605-0256. AuthorID (РИНЦ): 883973.

Зрелов Андрей Андреевич, научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-0307-7842.

Бакшеева Анастасия Олеговна, врач-нейрохирург, СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-9970-5841.

Галкина Дарья Владимировна, студент, ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Мацко Марина Витальевна: концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста.

Скляр Софья Сергеевна: сбор материала, написание текста.

Улитин Алексей Юрьевич: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Мацко Дмитрий Евгеньевич: концепция и дизайн исследования, обработка материала.

Имянитов Евгений Наумович: обработка материала.

Иевлева Аглая Геннадиевна: обработка материала.

Ни Валерия Игоревна: обработка материала.

Волков Никита Михайлович: написание текста.

Зрелов Андрей Андреевич: написание текста.

Бакшеева Анастасия Олеговна: написание текста.

Галкина Дарья Владимировна: написание текста.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-315-00437.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Matsko, MD, DSc, Clinical Scientific-Practical Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-1564-0943. Researcher ID (WOS): W-9626-2018.

Sofia S. Sklyar, MD, Researcher, Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov NMRC (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-3284-9688.

Alexey Yu. Ulitin, MD, DSc, Head of Neurooncology Department, Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov NMRC (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8343-4917.

Dmitry E. Matsko, MD, Professor, Clinical Scientific-Practical Center of Oncology (St. Petersburg, Russia).

Evgeny N. Imyanitov, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov NMRC of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

Aglaya G. Ievleva, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov NMRC of Oncology (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): P-8305-2016. Author ID (Scopus): 6506417697. ORCID: 0000-0001-5454-5186.

Valeria I. Ni, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov NMRC of Oncology (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2011-2224.

Nikita M. Volkov, MD, PhD, Head of Department of Clinical Trials, Clinical Scientific-Practical Center of Oncology (St. Petersburg, Russia).

Andrey A. Zrelov, Researcher, Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov NMRC (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-0307-7842.

Anastasia O. Baksheeva, MD, Neurosurgeon, Children's City Multidisciplinary Clinical Center of High Medical Technologies named after K.A. Raufus (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-9970-5841.

Daria V. Galkina, student, Saint-Petersburg State University (St. Petersburg, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Marina V. Matsko: study conception, data collection, writing of the manuscript.

Sofia S. Sklyar: data collection, writing of the manuscript.

Alexey Yu. Ulitin: critical revision of manuscript for important intellectual content.

Dmitry E. Matsko: study conception and design, data processing.

Evgeny N. Imyanitov: data processing.

Aglaya G. Ievleva: data processing.

Valeria I. Ni: data processing.

Nikita M. Volkov: writing of the manuscript.

Andrey A. Zrelov: writing of the manuscript.

Anastasia O. Baksheeva: writing of the manuscript.

Daria V. Galkina: writing of the manuscript.

Funding

The study was funded by RFBR, project number 18-315-00437.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Болотина Л.В., Москвичева Л.И., Корниецкая А.Л., Сидоров Д.В., Гришин Н.А., Ложкин М.В., Каприн А.Д. Предварительная оценка эффективности комбинированного лечения с включением HIFU-терапии у больных раком поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 18–27. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-18-27

For citation: Bolotina L.V., Moskvicheva L.I., Kornetskaya A.L., Sidorov D.V., Grishin N.A., Lozhkin M.V., Kaprin A.D. Preliminary evaluation of the effectiveness of HIFU-therapy in patients with pancreatic cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 18–27. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-18-27

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ HIFU-ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.В. Болотина, Л.И. Москвичева, А.Л. Корниецкая, Д.В. Сидоров,
Н.А. Гришин, М.В. Ложкин, А.Д. Каприн

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. E-mail: lbolotina@yandex.ru

Аннотация

Целью исследования является предварительный анализ безопасности и эффективности применения HIFU-терапии на низкоэнергетическом аппарате HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd) на фоне специфической лекарственной терапии у больных раком поджелудочной железы, не подлежащих хирургическому или химиолучевому лечению. **Материал и методы.** В исследование включено 24 больных раком поджелудочной железы, получавших лечение на базе МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2016 по 2019 г., из них 17 (71 %) женщин и 7 (29 %) мужчин. Доля пациентов, входящих в возрастные группы пожилого и старческого возраста, составила 79 %. Рак поджелудочной железы IIA стадии диагностирован у 3 (12,5 %) пациентов, IIB стадии – у 5 (21 %), III стадии – у 9 (37,5 %), IV стадии – у 7 (29 %) больных. Всем пациентам проводилась комбинированная терапия, включающая системную химиотерапию и HIFU-терапию. **Результаты.** Наиболее частыми нежелательными явлениями лечения являлись ожоги кожи (n=6), в том числе III степени – у 2 (8,3 %) пациентов. Локальный склероз подкожной жировой клетчатки был отмечен у 4 (17 %); развитие бессимптомной псевдокисты поджелудочной железы в области HIFU воздействия – у 1 (4 %) пациента. Контроль болевого синдрома был достигнут у 17 (85 %), локальный контроль опухоли – у 19 (79,2 %) больных. Сроки наблюдения за пациентами составили 5–30 мес с медианой – 14,5 мес. Медиана общей продолжительности жизни пациентов составила 16 мес, медиана времени до прогрессирования – 9 мес. Общая 6-месячная выживаемость составила 100,0 %, 1-летняя – 75,0 %, 1,5-летняя – 41,7 %, 2-летняя – 17,2 %. Полугодовая выживаемость без прогрессирования равнялась 62,5 %, 1-летняя – 12,5 %. **Заключение.** Полученные ближайшие и отдаленные результаты являются сопоставимыми с ранее описанными в международной клинической практике, кроме того, они демонстрируют перспективность использования комбинации системной лекарственной терапии и локального термического воздействия у больных раком поджелудочной железы и дальнейшего изучения ее эффективности.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, аденокарцинома, паллиативное лечение, химиотерапия, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, HIFU-терапия, безопасность, эффективность.

PRELIMINARY EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF HIFU-THERAPY IN PATIENTS WITH PANCREATIC CANCER

L.V. Bolotina, L.I. Moskvicheva, A.L. Kornetskaya, D.V. Sidorov, N.A. Grishin, M.V. Lozhkin, A.D. Kaprin

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
3, 2nd Botkin passage, 125284, Moscow, Russia. E-mail: lbolotina@yandex.ru

Abstract

Purpose: to conduct a preliminary analysis of the safety and effectiveness of HIFU-therapy with a low-energy HIFU-2001 device (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd) performed concurrently with chemotherapy in pancreatic cancer patients who are not suitable for surgery or chemoradiotherapy. **Material and Method.** The study included 24 pancreatic cancer patients who were treated at the Hertsen Moscow Oncology Research Institute in the period from 2016 to 2019. There were 17 (71 %) women and 7 (29 %) men. The percentage of patients in the elderly group was 79 %. Stage IIA pancreatic cancer was diagnosed in 3 (12.5 %) patients, stage II in 5 (21 %) patients, stage III in 9 (37.5 %) patients, and stage IV in 7 (29 %) patients. All patients received combination therapy, including systemic chemotherapy and HIFU-therapy. **Results.** The most frequent adverse events of treatment were skin burns (n=6), with third-degree burns occurring in 2 (8.3 %) patients. Local sclerosis of subcutaneous adipose tissue was observed in 4 (17 %) patients; development of asymptomatic pancreatic pseudocysts in the area of HIFU exposure was observed in 1 (4 %) patient. Pain control was achieved in 17 (85 %) patients, and local tumor control was achieved in 19 (79.2 %) patients. The follow-up time ranged from 5 to 30 months with a median time of 14.5 months. The median total life expectancy of patients was 16 months, and the median time to progression was 9 months. The overall 6-month survival rate was 100 %. The 1- and 1.5-year survival rates were 75.0 % and 41.7 %, respectively. The 2-year survival rate was 17.2 %. The 6-month and 1-year disease-free survival rates were 62.5 % and 12.5 %, respectively. **Conclusion.** The short- and long-term outcomes were consistent with those described in other studies, which indicated that a combination of systemic drug therapy and HIFU-therapy is an appropriate approach for the treatment of patients with pancreatic cancer.

Key word: pancreatic cancer, adenocarcinoma, palliative care, chemotherapy, high-intensity focused ultrasound therapy, HIFU-therapy, safety, efficacy.

Введение

Несмотря на достижения фундаментальной науки и совершенствование технологий современной медицины, борьба с онкологическими заболеваниями остается одним из наиболее приоритетных направлений деятельности большинства развитых стран. Однако успехи в этом направлении во многом зависят от конкретной нозологической формы опухоли. Одной из наиболее неблагоприятных нозологий остается рак поджелудочной железы (РПЖ), при котором соотношение уровня годичной смертности и уровня заболеваемости достигает 98 % [1]. В США рак поджелудочной железы является 4-й ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний [2]. По данным ряда исследований, общая 1-летняя выживаемость пациентов с РПЖ составляет 26 % и практически не зависит от принадлежности страны исследования к группе развитых или развивающихся [3]. Локализованный РПЖ выявляется у 9,4 % пациентов, но даже в этом случае общая 5-летняя выживаемость (ОВ) не превышает 29,3 %. При местнораспространенном РПЖ уровень 5-летней ОВ достигает 10 %. Генерализованная форма опухоли на момент

выявления диагностируется у 52 % пациентов с показателем 5-летней ОВ, равным 2,6 % [4, 5].

В Российской Федерации РПЖ характеризуется наименьшим удельным весом морфологической верификации (65,8 %), максимальными показателями несвоевременной диагностики (58,9 % выявления на IV стадии), крайне низким показателем завершенности радикального лечения, высоким уровнем летальности пациентов в течение года с момента установления диагноза (66,9 %) [6].

Лишь 15–25 % больных РПЖ может быть выполнено радикальное хирургическое вмешательство, в связи с чем имеется острая необходимость в развитии и широком внедрении в клиническую практику новых методов паллиативного противоопухолевого лечения, способствующих увеличению продолжительности жизни пациентов, а также контролю за клиническими проявлениями болезни, сохранению или повышению качества жизни [7]. Одним из наиболее активно изучаемых в последние годы методов паллиативного лечения больных РПЖ является комбинация системной химиотерапии и высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии (high intensity focused

ultrasound therapy, HIFU-терапии) для максимального воздействия на зону поражения.

HIFU-терапия представляет собой неинвазивный метод термического воздействия, основные биологические эффекты которого представлены термическим и кавитационным повреждением клеток опухоли, деструкцией мелких кровеносных сосудов опухоли, локальной и системной иммунной реакцией на продукты клеточного распада [8]. В настоящее время данная технология применяется для лечения доброкачественных и злокачественных новообразований различных органов в качестве самостоятельного метода либо в комбинации с другими вариантами противоопухолевой терапии [9].

Проведение HIFU-терапии на фоне системной химиотерапии у пациентов с местнораспространенным РПЖ позволяет достигать медианы общей продолжительности жизни в 12,5 мес, а также общей 6-месячной и 1-летней выживаемости – до 94,25 % и 59,34 % соответственно [10–12].

По данным J. Vidal-Jove et al., комбинированное лечение 43 больных РПЖ III–IV стадии позволило добиться полного ответа опухоли в 11 (25 %) случаях, медианы общей продолжительности жизни, равной 16 мес, общей 4,2-летней выживаемости – 33,5 %. Однако ожоги кожи III степени, требующие выполнения пластической операции, наблюдались у 2 (4,7 %) пациентов, у 1 (2,3 %) отмечено развитие острого панкреатита с желудочно-кишечным кровотечением [13].

Сегодня на мировом рынке существует значительное число аппаратов для проведения процедур HIFU, характеризующихся различными энергетическими параметрами, методиками проведения процедур, с чем, вероятнее всего, связаны различный характер и частота нежелательных явлений, а также ранние и отдаленные результаты применения.

Целью исследования является предварительный анализ безопасности и эффективности применения HIFU-терапии на низкоэнергетическом

аппарате HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd) на фоне специфической лекарственной терапии рака поджелудочной железы.

Материал и методы

В исследование включено 24 пациента с РПЖ, получавших лечение на базе МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2016 по 2019 г., из них 17 (71 %) женщин и 7 (29 %) мужчин, в возрасте 42–81 год (средний возраст – 67,5 года). Доля пациентов, входящих в возрастные группы пожилого и старческого возраста, составила 79 % (рис. 1).

Критериями включения являлись: наличие гистологического или цитологического подтверждения диагноза; наличие метастатического процесса, либо инструментальных признаков нерезектабельности опухоли, либо принадлежность больных к категории неоперабельных в связи с тяжелой сопутствующей патологией; наличие четкой визуализации опухоли при ультразвуковом исследовании; статус ECOG ≤ 2 ; уровень активности по шкале Карновского ≥ 60 %; уровни общего, прямого и непрямого билирубина крови в пределах референсных значений; уровень гемоглобина ≥ 100 г/л, тромбоцитов $\geq 80 \times 10^9$ /л; наличие компенсированной сопутствующей патологии; способность пациента соблюдать технологию проведения HIFU процедуры (неподвижное положение в прон-позиции); предполагаемое время дожития не менее 3 мес.

Согласно классификации TNM 7-го пересмотра, рак поджелудочной железы IIa стадии был диагностирован у 3 (12,5 %), IIb стадии – у 5 (21 %), III стадии – у 9 (37,5 %), IV стадии – у 7 (29 %) больных (табл. 1). У 17 (71 %) пациентов злокачественная опухоль располагалась в головке поджелудочной железы, у 5 (21 %) – в теле, у 2 (8 %) – в хвосте органа. Во всех случаях морфологически опухоль была представлена аденокарциномой.

Размер опухоли, определяемый посредством компьютерной томографии, варьировал от 18 мм до 68 мм (средний – 45 мм). Объем новообразований

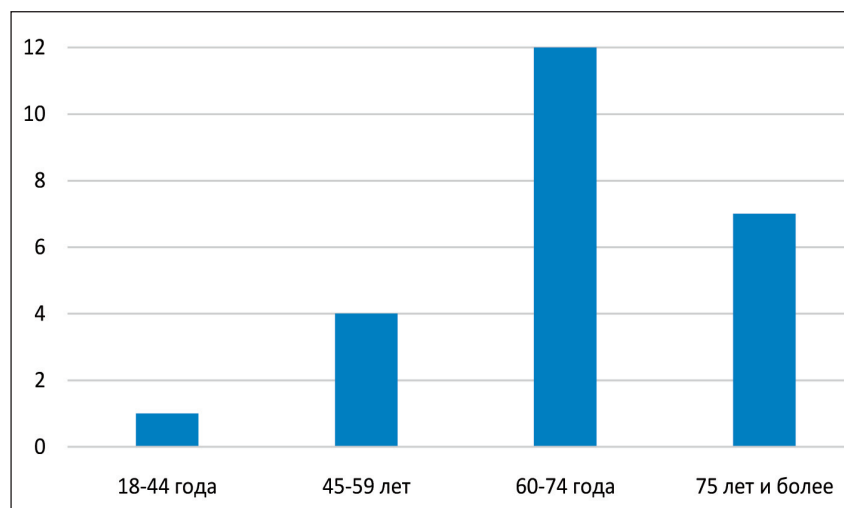


Рис. 1. Распределение пациентов по возрастным группам (ось абсцисс – возрастные группы, лет; ось ординат – число пациентов)

Fig. 1. The distribution of patients according to age groups (x-axis – age group, years; y-axis – the number of patients)

Таблица 1/Table 1

Распределение пациентов с различной локализацией опухоли по стадии заболевания и значениям T, N, M (классификация TNM 7-е издание)

Distribution of patients by disease stage and T, N, M classification (7 ed.)

Локализация опухоли/ Tumor location	Стадия/Stage	TNM	Число пациентов/ Number of patients	Всего/Total
Проксимальная/ Proximal	IIA	T3N0M0	2	17
	IIB	T3N1M0	4	
	III	T4N0M0	3	
	IV	T4N1M0	2	
		T3N1M1	3	
		T4N0M1	2	
		T4N1M1	1	
Дистальная/ Distal	IIA	T3N0M0	1	7
	IIB	T3N1M0	1	
	III	T4N0M0	1	
		T4N1M0	3	
	IV	T4N1M1	1	
			1	

как эллипсоидного тела определяли по формуле: длина, мм × ширина, мм × высота, мм × 0,5. Таким образом, минимальный объем опухоли составил 1,6 см³, максимальный – 84,8 см³ (средний – 31,1 см³).

У всех больных имела место клиничко-инструментально или лабораторно подтвержденная комбинированная сопутствующая патология. Компенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, варикозная трансформация вен нижних конечностей) были выявлены у 18 (75 %), эндокринной системы (сахарный диабет, зоб щитовидной железы) – у 9 (37,5 %), желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, дуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии рубцевания, желчекаменная болезнь, гастроэзофагеальный рефлюкс) – у 8 (33 %) человек.

У 20 (83 %) пациентов на начало комбинированного лечения имелся хронический болевой синдром. При оценке выраженности данного синдрома по визуально-аналоговой шкале боли уровень болевых ощущений пациентов находился в диапазоне от 2 до 9 единиц (среднее значение – 4,82). При этом стоит отметить, что уровень боли от 6 баллов (ограничение повседневной активности больного) и более имел место у половины пациентов (рис. 2).

При оценке общего состояния больных по шкале ECOG половина пациентов (n=12) соответствовали 1 баллу, остальные – 2 баллам. По индексу Карновского активность пациентов составляла 60–90 % (средняя – 78,5 %).

Всем пациентам проводилась комбинированная терапия, включающая системную химиотерапию

и HIFU-терапию. Двадцать человек получали монокимиотерапию: 3 больных – капецитабин, 17 – гемцитабин (при прогрессировании опухоли и сохранении удовлетворительного общего статуса схема химиотерапии менялась на капецитабин, иринотекан). Четыре человека с IV стадией заболевания и в хорошем функциональном статусе (ECOG1) получали полихимиотерапию по схеме FOLFIRINOX, с переходом при прогрессировании болезни на режим гемцитабин + nab-паклитаксел.

Сеансы HIFU-терапии проводились между днями внутривенного введения химиопрепаратов либо параллельно с приемом капецитабина ежедневно. Локальное лечение проводилось на аппарате HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd) курсами по 6–8 сеансов в стационарном или амбулаторном режиме (рис. 3).

Общее число курсов HIFU-терапии составило 2–18. Сеансы локального воздействия осуществлялись со следующими параметрами: частота излучения 1,0 ± 0,1 МГц, фокусное расстояние излучающих линз 150 мм; длительность инсонации – 200 мсек, длительность паузы между импульсами 50 мсек; число повторения импульсов – 100–200 ударов в одну точку; средняя мощность инсонации за курс – 300–650 Вт; длительность одного сеанса HIFU-терапии – 35–50 мин.

Интенсивность болевых ощущений пациента во время процедуры HIFU регулировалась уровнем акустической мощности. После окончания инсонации акустическое окно (кожа и подкожная клетчатка) обследовалось на предмет выявления нежелательных явлений проведения процедуры.

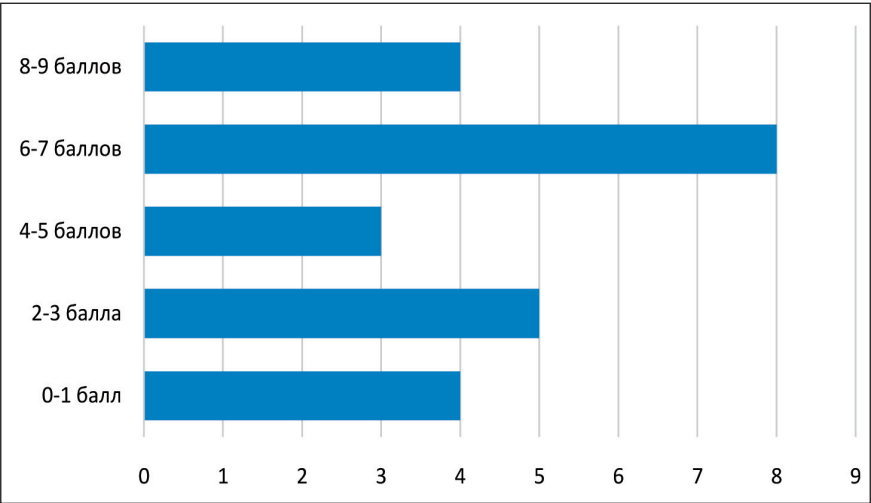


Рис. 2. Распределение пациентов по степени выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале боли (ось абсцисс – число пациентов; ось ординат – уровень боли, единиц)

Fig. 2. Distribution of patients according to the severity of pain according to the visual-analog pain scale (x-axis – the number of patients; y-axis – the level of pain, units)



Рис. 3. Аппарат для проведения HIFU-терапии – HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd)
Fig. 3. HIFU therapy Device – HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd)

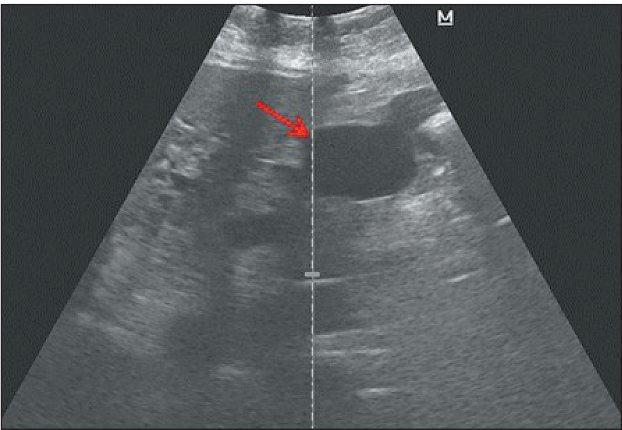


Рис. 4. Ультрасонограмма псевдокисты поджелудочной железы: сформированная полость с анэхогенным содержанием, ровные четкие контуры, тонкая рыхлая капсула
Fig. 4. Ultrasound image of pancreatic pseudocysts: cavity with anechogenic content, smooth clear contours, thin loose capsule

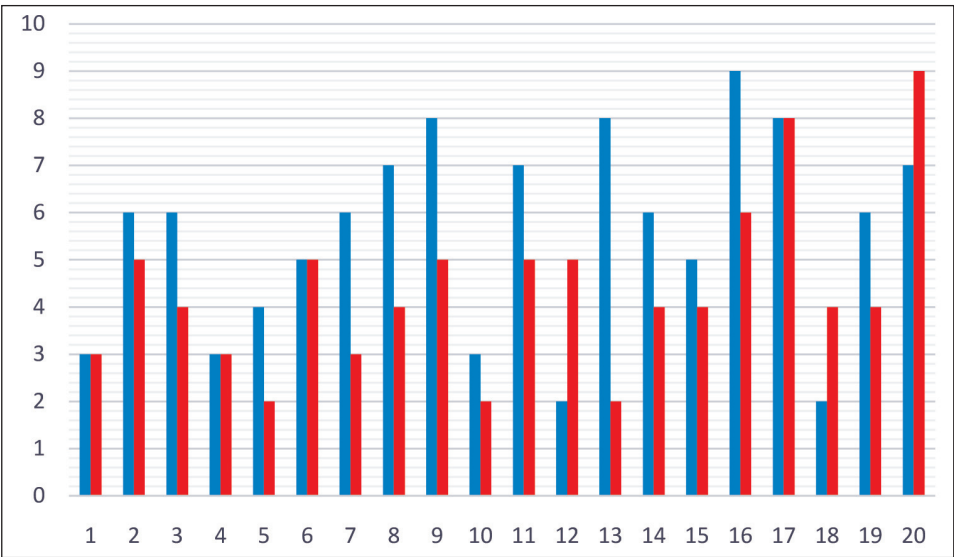


Рис. 5. Уровень болевого синдрома пациентов по визуально-аналоговой шкале боли до начала лечения (синие столбцы) и в процессе него (красные столбцы) (ось абсцисс – число пациентов; ось ординат – уровень боли, единиц)

Fig. 5. The level of pain on the visual-analog pain scale before treatment (blue columns) and during treatment (red columns) (x-axis – the number of patients; y-axis – the level of pain, units)

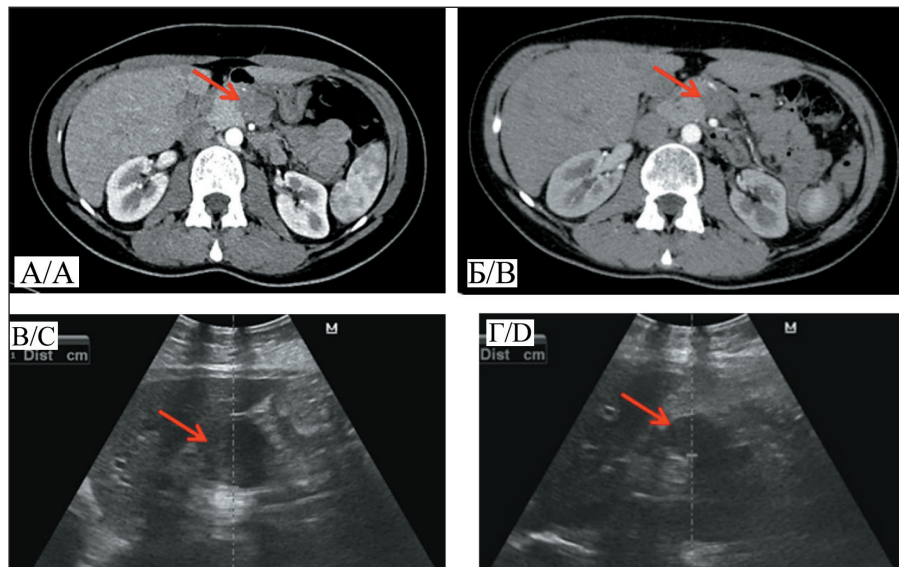


Рис. 6. Изменения размеров первичного опухолевого очага в поджелудочной железе в процессе лечения: А – КТ опухоли тела поджелудочной железы, размером 28×26×25 мм до начала лечения; Б – КТ опухоли тела поджелудочной железы, размером 23×18×19 мм, после 6-го курса лечения; В – ультрасонограмма опухолевого образования головки поджелудочной железы, размером 47×39×32 мм, до начала терапии; Г – ультрасонограмма опухолевого образования головки поджелудочной железы, размером 33×36×30 мм, после 8-го курса комбинированного лечения

Fig. 6. Changes in size of the primary tumor after treatment: A – CT image of the tumor measuring 28×26×25 mm before starting combined treatment; B – CT image of the pancreatic body tumor measuring 23×18×19mm after 6 courses of treatment; C – Ultrasound image of the pancreatic head tumor measuring 47×39×32 mm before the start of therapy; D – Ultrasound image of the pancreatic head tumor measuring 33×36×30 mm after 8 courses of combined treatment

Результаты

Осложнения после HIFU-терапии наблюдались у 8 пациентов, из них ожоги кожи имели место у 6 (25 %) больных; ожоги III степени – у 2 (8,3 %), склероз подкожной жировой клетчатки – у 4 (17 %); развитие псевдокисты поджелудочной железы в области HIFU-воздействия – у 1 (4 %) пациента (рис. 4).

Эффективность лечения с точки зрения уменьшения выраженности болевого синдрома оценена у всех больных, отмечавших болевые ощущения на момент включения в исследование. Среди 20 больных снижение уровня болевого синдрома в процессе комбинированной терапии наблюдалось у 13 (65 %) человек, 4 (20 %) пациента отметили отсутствие изменения уровня боли, 3 (15 %) больных – его увеличение. Диапазон снижения уровня боли составил 1–6 единиц по визуально-аналоговой шкале боли (среднее значение – 2,5). Уровень болевого синдрома от 6 баллов и более сохранялся у 3 пациентов (рис. 5).

Непосредственная эффективность лечения оценивалась по критериям RECIST 1.1. Частота объективного ответа составила 12,5 % (уменьшение максимального размера опухоли в процессе лечения на 30 % и более отмечено у 3 пациентов). Дополнительно у 16 (66,7 %) больных зафиксирована длительная (более 6 мес) стабилизация процесса. Таким образом, локальный контроль был достигнут у 79,2 % пациентов. Регрессия объема новообразо-

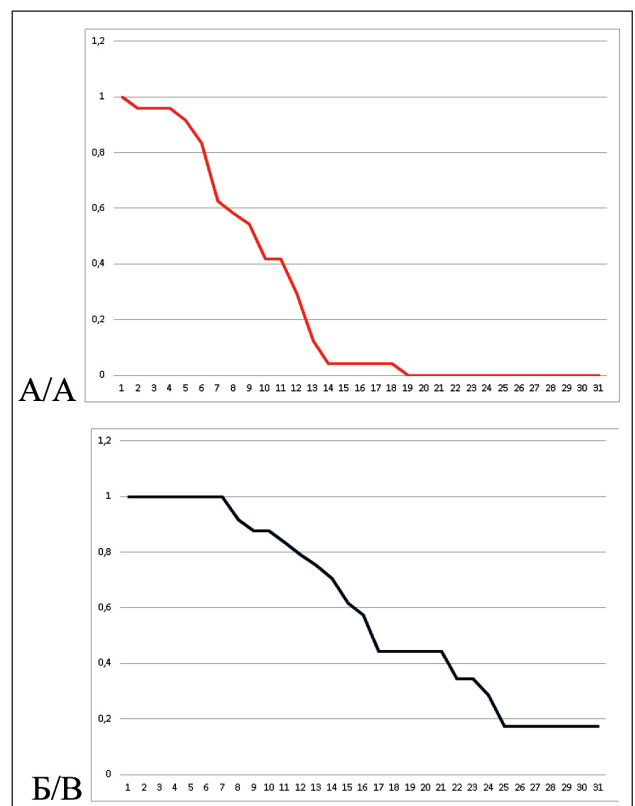


Рис. 7. Показатели выживаемости пациентов: А – без прогрессирования; Б – общая выживаемость (ось абсцисс – период времени, мес; ось ординат – выживаемость, %) Fig. 7. The survival rate of patients without progression (A), overall survival of patients (B) (the x-axis – a time period, a month; the y-axis – the survival of patients, %)

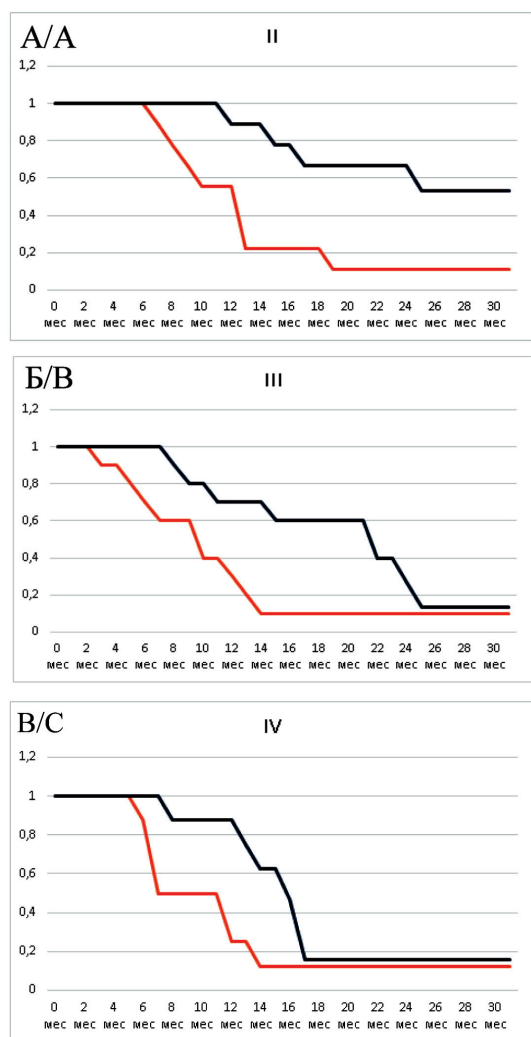


Рис. 8. Показатели общей выживаемости (график синего цвета) и выживаемости без прогрессирования (график красного цвета) в зависимости от стадии заболевания:

А – II стадия; Б – III стадия; В – IV стадия
(ось абсцисс – период времени, мес;
ось ординат – выживаемость, %)

Fig. 8. Overall survival (blue graph) and progression-free survival (red graph) in patients depending on the stage of the disease:
А – stage II, В – stage III, С – stage IV (x-axis – time period, month; y-axis – patient survival, %)

ваний отмечена у 9 (37,5 %) больных и составила 21–82 % (среднее значение – 51,9 %) (рис. 6).

Сроки наблюдения за пациентами составили 5–30 мес с медианой – 14,5 мес. На момент проведения промежуточного анализа 15 больных умерли от прогрессирования заболевания. Медиана общей продолжительности жизни пациентов составила 16 мес, медиана времени до прогрессирования – 9 мес. Для определения показателей выживаемости был использован метод Карпан–Мейер. Общая 6-месячная выживаемость составила 100,0 %, 1-летняя – 75,0 %, 1,5-летняя – 41,7 %, 2-летняя – 17,2 %. Полугодовая выживаемость пациентов без прогрессирования оказалась равна 62,5 %, 1-летняя – 12,5 % (рис. 7). При анализе эффективности данного вида

комбинированного лечения в зависимости от стадии процесса было отмечено, что она ожидаемо оказалась выше у пациентов с РПЖ II и III стадий (рис. 8). Полученная закономерность объясняется более частым прогрессированием заболевания у пациентов с РПЖ IV стадии в зонах отдаленного метастазирования, не подвергавшихся воздействию HIFU.

Обсуждение

Сегодня на мировом рынке существует значительное число аппаратов для проведения процедур HIFU, особенности использования которых представлены в табл. 2.

В 2017 г. J. Zhao et al. продемонстрировали преимущество использования низкоэнергетических аппаратов для HIFU-терапии при комбинированном лечении. Авторами проведен ретроспективный анализ эффективности терапии у 38 пациентов с РПЖ III стадии. Медиана общей выживаемости больных, лечение которых осуществлялось на низкоэнергетическом аппарате, составила 10,3 мес, на высокоэнергетических аппаратах – 6,0 мес ($p=0,018$). Статистически значимой разницы в частоте нежелательных явлений при проведении процедур HIFU не выявлено [25].

В настоящем исследовании продемонстрирована относительная безопасность проведения HIFU-терапии на низкоэнергетическом аппарате HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd) на фоне специфической лекарственной терапии у больных раком поджелудочной железы. Развития осложнений, требующих проведения оперативного вмешательства, не отмечено. Наиболее частыми нежелательными явлениями являлись ожоги кожи (6 пациентов из 24), III степень которых имела место у 2 (8,3 %) пациентов, возникновение которых не препятствовало продолжению системного лечения. Всем больным с ожогами кожи проводилось консервативное местное лечение. Локальный склероз подкожной жировой клетчатки был отмечен у 4 (17 %) больных; развитие бессимптомной псевдокисты поджелудочной железы в области HIFU-воздействия – у 1 (4 %) пациента.

В настоящем исследовании контроль болевого синдрома был достигнут у 17 (85 %) пациентов, локальный контроль опухоли – у 19 (79,2 %) больных. Полученные результаты сопоставимы с ранее описанными в международной клинической практике. Медиана общей продолжительности жизни пациентов составила 16 мес, общая 1-летняя выживаемость – 75,0 %. Данные показатели также являются сопоставимыми с результатами проведенных ранее зарубежных исследований, однако небольшое число больных в настоящем исследовании пока не позволяет сделать однозначные выводы.

Таблица 2/Table 2

Сравнительная характеристика параметров, показателей безопасности и эффективности использования аппаратов для проведения процедур HIFU [10–24]
Comparative characteristics of parameters, safety indicators and efficiency of using devices for HIFU procedures [10–24]

Характеристика/ Characteristics	Аппараты, генерирующие УЗ волны высокой интенсивности/ Devices generating high-intensity ultrasound waves JC HIFU system (Chongqing Haifu Tech Co. Ltd, Chongqing, China)	Аппараты, генерирующие УЗ волны низкой интенсивности/ Devices generating low-intensity ultrasound waves FEPBY02 HIFU system (Yuande Biomedical Engineering Co. Ltd, Beijing, China)/ HIFUNIT-9000 system (Shanghai A&S Sci-Tec Co., Ltd, Shanghai, China)
Интенсивность УЗ волн/ Intensity of ultrasound waves	5–20 кВт/см ² / 5–20 kW/cm ²	менее 3 кВт/см ² / less than 3 kW/cm ²
Кратность выполнения процедур/ Multiplicity of procedures	Однократно/ Once	2–10 процедур в течение 10–14 дней/ 2–10 procedures for 10–14 days
Необходимость в наркозе/седации/ Need for anesthesia/sedation	Имеется/ Yes	Отсутствует/ No
Режим пребывания пациента/ Patient stay mode	Стационарный/ Inpatient	Стационарный, амбулаторный/ Inpatient, outpatient
Основные осложнения терапии/ Major complications of therapy	Боль в животе, лихорадка, тошнота – 57,1 %/ Abdominal pain, fever, nausea 57.1 % Ожоги кожи II–III степени – 4,7 %/ Skin burns of 2–3 degrees 4.7 % Острый панкреатит – 2,3 %/ Acute pancreatitis – 2.3 % Образование панкреатического свища – 4,1 %/ Formation of pancreatic fistula – 4.1 % Желудочно-кишечное кровотечение – 2,0 %/ Gastrointestinal bleeding – 2.0 %	Боль в животе, лихорадка, тошнота, кожная сыпь – 28,7 %/ Abdominal pain, fever, nausea, skin rash – 28.7% Локальный склероз подкожной жировой клетчатки – 6,7 %/ Local sclerosis of subcutaneous fatty tissue – 6.7 % Обструктивная желтуха – 5,2 %/ Obstructive jaundice – 5.2% Поверхностные ожоги кожи – 3,4 %/ Superficial skin burns – 3.4% Развитие бессимптомных псевдокист поджелудочной железы – 1,1 %/ Development of asymptomatic pseudocysts of the pancreas – 1.1 %
Контроль болевого синдрома/ Pain control	78,6–87,5 %	80,6–100 %
Локальный контроль опухоли/ Local tumor control	78,2–82,0 %	76,3–78,2 %
Отдаленные результаты применения в комбинации с химиотерапией/ Long-term outcomes	Медиана продолжительности жизни больных РПЖ III ст. – до 12,4 мес, IV ст. – до 6 мес/ Median survival of patients with stage III pancreatic cancer – 12.4 months, stage IV – 6 months. Общая 1-летняя выживаемость – 49,9 %/ Overall 1-year survival rate – 49.9 %	Медиана продолжительности жизни больных РПЖ III ст. – до 12,2 мес, IV ст. – до 5,4 мес/ Median survival of patients with stage III pancreatic cancer – 12.2 months, stage IV – 6 months Общая 1-летняя выживаемость – 59,34 %/ Overall 1-year survival rate – 59.34 %

Закключение

Предварительный анализ эффективности комбинированного лечения с включением системной химиотерапии и HIFU-терапии у больных раком поджелудочной железы продемонстрировал удовлетворительную переносимость и относительную безопасность данной методики. Возможность применения монокомпонентных схем химиотерапии, а также описанный эффект снижения уровня вы-

раженности болевого синдрома на фоне лечения способствуют сохранению, а в ряде случаев и росту качества жизни пациентов. Полученные ближайшие и отдаленные результаты показали перспективность дальнейшего изучения эффективности комбинации системной лекарственной терапии и локального термического воздействия у больных, которым не показана радикальная операция.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2016 Nov 28; 22(44): 9694–9705. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9694.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan; 69(1): 7–34. doi: 10.3322/caac.21551.
3. Lepage C., Capocaccia R., Hackl M., Lemmens V., Molina E., Pierannunzio D., Sant M., Trama A., Faivre J.; EUROCARE-5 Working Group. Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999–2007: Results of EUROCARE-5. *Eur J Cancer.* 2015 Oct; 51(15): 2169–2178. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.034.
4. Wang H., Liu J., Xia G., Lei S., Huang X., Huang X. Survival of pancreatic cancer patients is negatively correlated with age at diagnosis: a population-based retrospective study. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 7048. doi: 10.1038/s41598-020-64068-3.
5. Ansari D., Tingstedt B., Andersson B., Holmquist F., Stureson C., Williamsson C., Sasor A., Borg D., Bauden M., Andersson R. Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow. *Future Oncol.* 2016; 12(16): 1929–46. doi: 10.2217/fon-2016-0010.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М., 2019. 236 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of cancer care to the population of Russia in 2018. Moscow, 2019. 236 p. (in Russian)].
7. Goodman M.D., Saif M.W. Adjuvant therapy for pancreatic cancer. *JOP.* 2014 Mar 10; 15(2): 87–90. doi: 10.6092/1590-8577/2324.
8. Zhou Y.F. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation. *World J Clin Oncol.* Jan 10, 2011; 2(1): 8–27. doi: 10.5306/wjco.v2.i1.8.
9. Izadifar Z., Izadifar Z., Chapman D., Babyn P. An Introduction to High Intensity Focused Ultrasound: Systematic Review on Principles, Devices, and Clinical Applications. *J Clin Med.* 2020; 9(2): 460. doi: 10.3390/jcm9020460.
10. Ji Y., Zhang Y., Zhu J., Zhu L., Zhu Y., Hu K., Zhao H. Response of patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma to high-intensity focused ultrasound treatment: a single-center, prospective, case series in China. *Cancer Manag Res.* 2018 Oct 9; 10: 4439–46. doi: 10.2147/CMAR.S173740.
11. Tao S.F., Gu W.H., Gu J.C., Zhu M.L., Wang Q., Zheng L.Z. A Retrospective Case Series Of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) In Combination With Gemcitabine And Oxaliplatin (Gemox) On Treating Elderly Middle And Advanced Pancreatic Cancer. *Onco Targets Ther.* 2019 Nov; 12: 9735–45. doi: 10.2147/OTT.S220299.
12. Lv W., Yan T., Wang G., Zhao W., Zhang T., Zhou D. High-intensity focused ultrasound therapy in combination with gemcitabine for unresectable pancreatic carcinoma. *Ther Clin Risk Manag.* 2016 May 2; 12: 687–91. doi: 10.2147/TCRM.S90567.
13. Vidal-Jove J., Perich E., Del Castillo M.A. Ultrasound Guided High Intensity Focused Ultrasound for malignant tumors: The Spanish experience of survival advantage in stage III and IV pancreatic cancer. *Ultrason Sonochem.* 2015 Nov; 27: 703–706. doi: 10.1016/j.ultrasonch.2015.05.026.
14. Wu F. High intensity focused ultrasound: a noninvasive therapy for locally advanced pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 28; 20(44): 16480–8. doi: 10.3748/wjg.v20.i44.16480.
15. Diana M., Schiraldi L., Liu Y.Y., Memeo R., Mutter D., Pessaux P., Marescaux J. High intensity focused ultrasound (HIFU) applied to hepatobilio-pancreatic and the digestive system-current state of the art and future perspectives. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016; 5(4): 329–44. doi: 10.21037/hbsn.2015.11.03.
16. Wang K., Zhu H., Meng Z., Chen Z., Lin J., Shen Y., Gao H. Safety evaluation of high-intensity focused ultrasound in patients with pancreatic cancer. *Onkologie.* 2013; 36(3): 88–92. doi: 10.1159/000348530.
17. Sung H.Y., Jung S.E., Cho S.H., Zhou K., Han J.Y., Han S.T., Kim J.I., Kim J.K., Choi J.Y., Yoon S.K., Yang J.M., Han C.W., Lee Y.S. Long-term outcome of high-intensity focused ultrasound in advanced pancreatic cancer. *Pancreas.* 2011 Oct; 40(7): 1080–6. doi: 10.1097/MPA.0b013e31821fde24.
18. Orsi F., Zhang L., Arnone P., Orgera G., Bonomo G., Vigna P.D., Monfardini L., Zhou K., Chen W., Wang Z., Veronesi U. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. *Am J Roentgenol.* 2010 Sep; 195(3): W245–52. doi: 10.2214/AJR.09.3321.
19. Gao H.F., Wang K., Meng Z.Q., Chen Z., Lin J.H., Zhou Z.H., Wang P., Shi W.D., Sheng Y.H. High intensity focused ultrasound treatment for patients with local advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology.* 2013 Nov-Dec; 60(128): 1906–10. doi: 10.5754/hge13498.
20. Wang K., Chen Z., Meng Z., Lin J., Zhou Z., Wang P., Chen L., Liu L. Analgesic effect of high intensity focused ultrasound therapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Hyperthermia.* 2011; 27(2): 101–7. doi: 10.3109/02656736.2010.525588.
21. Li P.Z., Zhu S.H., He W., Zhu L.Y., Liu S.P., Liu Y., Wang G.H., Ye F. High-intensity focused ultrasound treatment for patients with unresectable pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012 Dec 15; 11(6): 655–60. doi: 10.1016/s1499-3872(12)60241-0.
22. Xiong L.L., Hwang J.H., Huang X.B., Yao S.S., He C.J., Ge X.H., Ge H.Y., Wang X.F. Early clinical experience using high intensity focused ultrasound for palliation of inoperable pancreatic cancer. *JOP.* 2009 Mar 9; 10(2): 123–9.
23. Lau P.C., Zheng S.F., Ng W.T., Yu S.C. Inoperable pancreatic adenocarcinoma rendered complete remission by high-intensity focused ultrasound concurrent with gemcitabine-capecitabine chemotherapy: case report and topic review. *J Dig Dis.* 2012 Jan; 13(1): 60–4. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00546.x.
24. Москвичева Л.И., Петров Л.О., Сидоров Д.В. Возможности современных методов абляции при нерезектабельном местнораспространенном раке поджелудочной железы. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 86–99. [Moskvicheva L.I., Petrov L.O., Sidorov D.V. The possibilities of modern methods of ablation in non-resectable locally advanced pancreatic cancer. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2018; 5(2): 86–99. (in Russian)]. doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-10.
25. Zhao J., Zhao F., Shi Y., Deng Y., Hu X., Shen H. The efficacy of a new high intensity focused ultrasound therapy for locally advanced pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017; 143(10): 2105–11. doi: 10.1007/s00432-017-2459-6.

Поступила/Received 01.06.2020
Принята в печать/Accepted 28.07.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Болотина Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2787-5414. ORCID: 0000-0003-4879-2687.

Москвичева Людмила Ивановна, врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8321-3464. ORCID: 0000-0002-5750-8492.

Корнищевская Анна Леонидовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-0092-0459. SPIN-код: 2651-7158.

Сидоров Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, руководитель отделения абдоминальной онкологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1670-3690. ORCID: 0000-0002-8282-9351.

Гришин Николай Александрович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4707-7941. ORCID: 0000-0003-1703-9115.

Ложкин Михаил Владимирович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4982-5909. ORCID: 0000-0003-1125-1131.

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1759-8101. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Болотина Лариса Владимировна: разработка концепции научной работы, рецензирование, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Москвичева Людмила Ивановна: разработка концепции научной работы, сбор материала исследования, статистическая обработка, написание статьи.

Корниетская Анна Леонидовна: разработка концепции научной работы, сбор материала исследования.

Сидоров Дмитрий Владимирович: рецензирование, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Гришин Николай Александрович: сбор материала исследования, проведение анализа полученных данных.

Ложкин Михаил Владимирович: сбор материала исследования, рецензирование.

Каприн Андрей Дмитриевич: анализ научной работы, рецензирование.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Larisa V. Bolotina, MD, DSc, Head of Chemotherapy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4879-2687.

Liudmila I. Moskvicheva, MD, Oncologist, Ultrasound Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-5750-8492.

Anna L. Kornietskaya, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Chemotherapy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-0092-0459.

Dmitry V. Sidorov, MD, DSc, Head of the Department of Abdominal Oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8282-9351.

Nikolai A. Grishin, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-1703-9115.

Mikhail V. Lozhkin, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-1125-1131.

Andrey D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTION

Larisa V. Bolotina: study conception and design, manuscript review, study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Liudmila I. Moskvicheva: study conception and design, acquisition of data, statistical analysis, manuscript writing.

Anna L. Kornietskaya: study conception and design, data collection.

Dmitry V. Sidorov: manuscript review, study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Nikolai A. Grishin: data collection, data analysis.

Mikhail V. Lozhkin: data collection, manuscript review.

Andrey D. Kaprin: manuscript review, study analysis.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Ратушный М.В., Поляков А.П., Каприн А.Д., Решетов И.В., Ребрикова И.В., Мордовский А.В. Современные критерии отбора пациентов для реконструкции висцеральными аутооттрансплантатами верхних отделов аэро-дигестивного тракта при лечении злокачественных опухолей головы и шеи. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 28–38. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-28-38

For citation: Ratushny M.V., Polyakov A.P., Kaprin A.D., Reshetov I.V., Rebrikova I.V., Mordovskiy A.V. Modern criteria for the selection of head and neck cancer patients for reconstruction of the upper aerodigestive tract by the visceral flaps. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 28–38. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-28-38

СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ВИСЦЕРАЛЬНЫМИ АУТОТРАНСПЛАНТАТАМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ АЭРОДИГЕСТИВНОГО ТРАКТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

М.В. Ратушный¹, А.П. Поляков^{1,2}, А.Д. Каприн¹, И.В. Решетов^{1,2},
И.В. Ребрикова¹, А.В. Мордовский¹

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. E-mail: mvr75@mail.ru¹

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Россия²

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2²

Аннотация

Введение. Значительная распространенность опухолей верхних отделов аэро-дигестивного тракта, сложность и стойкость нарушения функций дыхания, речи, глотания, сопровождающиеся длительной и нередко стойкой утратой трудоспособности, ставят проблему реабилитации и качества жизни больных в ряд важнейших социальных задач. **Материал и методы.** Нами накоплен опыт реконструкции глотки и пищевода различными фрагментами желудочно-кишечного тракта у 121 пациента со злокачественными опухолями. На основе собственного клинического опыта нами были сформированы основные критерии отбора пациентов после ларингэктомии для реконструкции верхних отделов аэро-дигестивного тракта висцеральными аутооттрансплантатами. Это были полнослойные фрагменты органов брюшной полости, которые включали в себя слизистую оболочку желудка, тонкой или толстой кишки. У ряда больных выбор аутооттрансплантата ограничивался большим сальником. **Результаты.** В 9,9 % наблюдений был отмечен некроз аутооттрансплантата. Питание через рот было восстановлено у 93,9 % оперированных больных. В 90,5 % случаев после установки голосового протеза была восстановлена речевая функция. Способ аутооттрансплантации подвздошно-толстокишечного лоскута позволил в один хирургический этап выполнить не только удаление пораженных опухолью органов, но и одномоментно восстановить утраченные пищеводную и голосовую функции, не прибегая к помощи искусственных протезов, а используя только собственные ткани. Показатели 5-летней выживаемости в группе больных при одномоментной реконструкции составили 36,4 %, в группе с отсроченной реконструкцией – 67,3 %. **Заключение.** Использование висцеральных аутооттрансплантатов при реконструкции верхних отделов аэро-дигестивного тракта после ларингэктомии позволяет восстановить пациентам как пищеводную, так и голосовую функции.

Ключевые слова: висцеральные аутооттрансплантаты, реконструкция глотки, реконструкция пищевода, опухоли головы и шеи, ларингэктомия.

MODERN CRITERIA FOR THE SELECTION OF HEAD AND NECK CANCER PATIENTS FOR RECONSTRUCTION OF THE UPPER AERODIGESTIVE TRACT BY THE VISCERAL FLAPS

M.V. Ratushny¹, A.P. Polyakov^{1,2}, A.D. Kaprin¹, I.V. Reshetov^{1,2}, I.V. Rebrikova¹, A.V. Mordovskiy¹

P.A. Gertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Moscow, Russia¹

3, 2-nd Botkinsky proezd, 125284, Moscow, Russia. E-mail: mvr75@mail.ru¹

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia²

8/2, Trubetskaya Street, 119991, Moscow, Russia²

Abstract

Introduction. The high incidence of cancer of the upper aerodigestive tract, impairment of breathing, speech, and swallowing functions accompanied by prolonged and often persistent disability put the rehabilitation and the quality of life of patients among the most important social problems. **Material and Methods.** We have gained experience in reconstructing the pharynx and esophagus with various fragments of the gastrointestinal tract in 121 cancer patients. Based on our own clinical experience, the most important criteria of selecting patients after laryngectomy for reconstruction of the upper aerodigestive tract with visceral flaps were identified. Visceral autografts formed from different parts of the patient's gastrointestinal tract were full-layer fragments of the abdominal organs, which included the mucous membrane of the stomach, small intestine, or large intestine. In some patients, the choice of flap was limited by a large omentum. **Results.** In 9.9 % of cases, flap necrosis was observed. Oral nutrition was restored in 93.9 % of patients. In 90.5 % of cases, speech function was restored after the installation of avoice prosthesis. The method of autologous transplantation of the ileo-colonic flap made it possible not only to remove the organs affected by the tumor, but also to simultaneously restore the lost nutrition and vocal functions without resorting to artificial prostheses, but using only their own tissues. The 5-year survival rates were 36.4 % and 67.3 % in patients with simultaneous reconstruction and in patients with delayed reconstruction, respectively. **Conclusion.** The use of visceral flaps in the reconstruction of the upper aerodigestive tract allows patients to restore both the nutrition and voice functions after laryngectomy.

Key words: visceral flaps, pharyngeal reconstruction, esophageal reconstruction, head and neck tumors, laryngectomy.

Введение

В 2018 г. в РФ впервые выявлено 7 128 новых случаев заболевания злокачественными опухолями гортани и 2 472 новых случая заболевания гортаноглотки. От опухолей гортани за 2018 г. умерло 3 994 больных. Средний возраст умерших – 64,3 года [1]. Впервые выявленный диагноз рака глотки III стадии составляет 35,6 %, IV стадии – 47,1 %; гортани III стадии – 37,1 %, IV стадии – 21,4 %. Показатель летальности на первом году от момента установления диагноза при поражении глотки составляет 41,5 %, а гортани – 23 % [2]. В целом 5-летняя выживаемость при раке шейного отдела пищевода низкая (от 10 до 20 %) [3]. Среди злокачественных образований данной локализации доля эпителиальных опухолей составляет около 90 %. У 60–80 % имеются регионарные метастазы, в 50 % случаев рецидивы возникают в течение первого года наблюдения. При I–II стадии 5-летняя выживаемость достигает 60 %, при III–IV стадии – 17–32 % [4, 5].

Лечение пациентов с опухолями таких социально и функционально важных локализаций

представляет большую проблему, что связано с преобладанием больных с III–IV стадиями, а также обусловлено редкостью выявления болезни на ранних стадиях и недостаточным использованием наиболее эффективных методов лечения. За последние годы достигнуты большие успехи в области консервативной хирургии опухолей гортани и глотки, разработаны новые протоколы лечения для сохранения органов с химиотерапией и лучевой терапией. Современное лечение плоскоклеточного рака гортаноглотки и шейного отдела пищевода, как правило, включает в себя несколько методов. Наблюдается тенденция к резервированию хирургии в качестве процедуры спасения после неудачи других способов лечения [6]. У значительного количества пациентов отмечается резистентность опухолей к лучевой и лекарственной терапии. Лечение рецидивных опухолей возможно только хирургическим путем [7].

При местнораспространенном раке гортаноглотки для пациентов с символом T4a или наличием рецидива/продолженного роста после лучевой или химиолучевой терапии в настоящее время опе-

рацией выбора остаются лишь тотальная ларингэктомия с парциальной фарингэктомией, тотальная ларингфарингэктомия или тотальная ларингфарингэктомия с экстирпацией пищевода. Иногда интраоперационно имеется возможность восстановления глоточную трубку путем максимального сохранения непораженной слизистой оболочки с противоположной от опухоли стороны, ее мобилизации и пластического формирования неоглотки. Но все же при распространенных процессах хирург стоит перед выбором: либо первичное восполнение дефицита тканей глотки путем увеличения времени операции за счет формирования перемещенных или свободных лоскутов для закрытия дефекта либо формирование фарингостомы, фарингоэзофагостомы и отсроченная пластика, проводимая, как правило, через несколько месяцев после курса послеоперационной лучевой терапии. Выбирая второй способ, хирург, как правило, мотивирует свой выбор соматическими проблемами пациента, нежеланием затягивать операцию, а также возможностью упростить наблюдение за пациентом в послеоперационном периоде в отношении рецидива. Несмотря на постоянное совершенствование методов комбинированного лечения, качество жизни данной группы больных значительно снижается из-за длительного зондового питания (отсроченная пластика проводится через 3–6 мес после операции) и наличия множественных стом, требующих рутинного гигиенического ухода [4].

Перспектива инвалидизации пациентов – формирование фарингостомы, эзофагостомы, трахеостомы, постоянное слюнотечение, необходимость зондового питания и т.д. – наносит непоправимый психологический ущерб. Получая зондовое питание на фоне нарушенных пищеварительных рефлексов, больные быстро истощаются. Часть больных к подобному объему хирургического лечения психологически не готова и нередко отказывается от «калечащей» операции. Решение многочисленных проблем у больных раком гортани и гортаноглотки во многом создает предпосылки и диктует необходимость проведения реабилитационных мероприятий по восстановлению утраченных или ослабленных функций, а также существенно влияет на улучшение качества жизни. Значительная распространенность опухолей верхних отделов аэродигестивного тракта, сложность и стойкость нарушенных функций дыхания, речи, глотания, сопровождающиеся длительной и нередко стойкой утратой трудоспособности, ставят проблему реабилитации и качества жизни больных в ряд важнейших социальных задач.

Качество жизни может быть улучшено с помощью реабилитационных программ, направленных на максимальное восстановление физического, психического здоровья, трудоспособности, социального статуса. Реабилитация онкологических больных – это многоэтапный процесс, принципами

которого являются раннее начало реабилитационных мероприятий, дозирование нагрузки, непрерывность, последовательность, комплексный и индивидуальный подход.

Первой целью реконструкции глотки является восстановление естественного пассажа пищевого комка из полости рта в желудок, а также компенсация эстетических нарушений. Соответственно, перед пластическим хирургом ставится задача одномоментного замещения дефектов внутренней выстилки гортаноглотки и наружных покровов шеи с сохранением адекватного просвета сформированного участка пищеварительной трубки [8].

Использование кишечных лоскутов имеет ряд преимуществ перед кожными лоскутами, прежде всего из-за общности гистологического строения слизистых оболочек кишки и глотки, в связи с чем первичное заживление протекает значительно лучше в сравнении с пластикой кожным лоскутом. Применение кишечного трансплантата предполагает наличие замкнутой «пищепроводной трубки» в отличие от пластики любым кожным лоскутом. Это обстоятельство минимизирует возможность возникновения свищей и рубцовых стриктур в послеоперационном периоде [4].

Потеря голосового органа или, другими словами, потеря нормального словесного общения является самым серьезным последствием ларингэктомии у многих пациентов. Пациенты могут рассматривать потерю их голоса как потерю части их самосознания. Поэтому второй целью после реконструкции гортаноглотки является восстановление утраченной голосовой функции. Современные речевые реабилитационные системы облегчают комплексную реабилитацию после ларингэктомии [9].

Материал и методы

В МНИОИ им. П.А. Герцена за период с 1995 г. по настоящее время накоплен опыт реконструкции глотки и пищевода различными фрагментами желудочно-кишечного тракта у 121 больного со злокачественными опухолями (ЗНО) в возрасте от 25 до 73 лет. Преобладающее число составили пациенты с опухолями гортаноглотки – 35,4 %, гортани – 32,2 % и пищевода – 14 %. Среди опухолей пищевода поражение шейного отдела было у 16, среднегрудного отдела – у 1 больного. Реже опухоли локализовались в ротоглотке – 5,8 %, языке – 4,1 %, мягких тканях шеи – 2,5 %, щитовидной железе – 2,5 %, слизистой дна полости рта, парашитовидной железе, трахее и в малигнизированной кисте шеи – по 0,8 % соответственно. Морфологическая структура опухолей была различной, преобладали эпителиальные опухоли – 116 (95,9 %) больных.

Учитывая неоднородную локализацию и гистогенез опухолей, все больные были разделены на две основные группы. У 50 пациентов (41,3 %) с

опухолью одномоментно с удалением выполнялась реконструкция верхних отделов аэродигестивного тракта. У 71 пациента (58,7 %) в ремиссии (без явных признаков прогрессирования опухолевого процесса) после ранее проведенного хирургического лечения с пострезекционными дефектами (68 наблюдений) или стенозами верхних пищеводных путей (3 наблюдения) выполнялась отсроченная реконструкция.

Преобладали пациенты с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах – 87 (71,9 %). У 34 (28,1 %) больных было выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов, при этом индекс N1 – у 15 (12,3 %), N2 – у 19 больных (15,7 %). Больных с N3 не было.

Все операции были разделены на два основных этапа. Первый этап – резекционный (удаление опухоли), второй этап – реконструктивный (восстановление верхних отделов пищевода). В связи с распространенностью опухолевого процесса, а также общим истощением больных эти этапы операций не всегда удавалось реализовать одновременно. При выполнении радикального хирургического вмешательства на первичном очаге у больных со злокачественными опухолями ларинго-фаринго-эзофагеальной локализации дополнительно требуется выполнение операций на лимфоколлекторе шеи, что наносит дополнительную травму больному и может стать причиной развития осложнений или влиять на эффективность лечения и реабилитации. Целесообразно отметить, что большинство операций не ограничивались обширной резекцией или удалением одного органа верхних отделов аэродигестивного тракта (рис. 1).

С целью систематизации дефектов гортаноглотки, сформированных после ларингэктомии, в нашей работе за основу взята классификация фарингоэзофагеальных дефектов по Blackwell and Urken от 2010 г. [10]. По мере накопления собственного клинического опыта, мы определили ключевые анатомические ориентиры для определения границ дефектов гортаноглотки. В некоторой нашей доработке классификация по Blackwell and

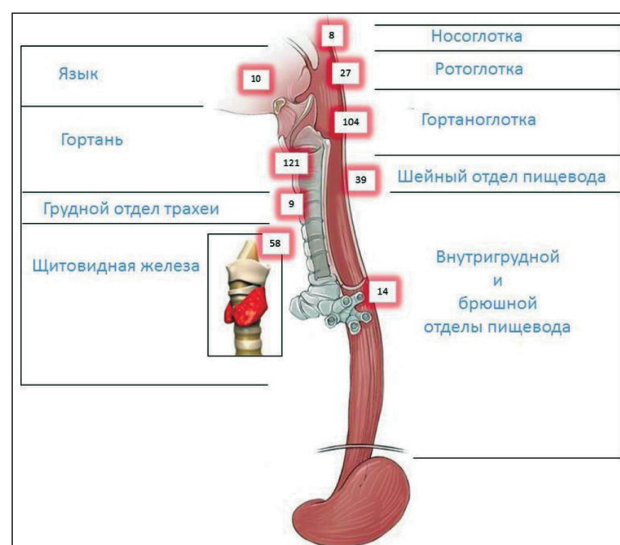


Рис. 1. Схематичное распределение больных по объему выполненных резекций органов

Fig. 1. Schematic distribution of patients in relation to the extent of organ resections

Urken существенно дополнена обозначением всех составляющих пострезекционного сложносоставного дефекта верхнего отдела аэродигестивного тракта (табл. 1). Согласно классификации, все больные были разделены на шесть типов дефектов гортаноглотки после ларингэктомии. У 2 (1,6 %) был 0 тип; I тип – 5 (4,1 %); II тип – 17 (14 %); III тип – 73 (60,3 %); IV тип – 10 (8,2 %); V тип – 14 (11,5 %) пациентов. Преимущественно были отмечены дефекты гортаноглотки III и II типа, которые составили 74,3 %.

На основе собственного клинического опыта нами были сформированы основные критерии отбора пациентов после ларингэктомии для реконструкции верхних отделов аэродигестивного тракта различными фрагментами желудочно-кишечного тракта:

– операбельные формы первичных (сТ) и рецидивных (rТ) злокачественных эпителиальных опухолей полости рта, глотки и шейного отдела пищевода с/rT1–4aN0–2M0;

Таблица 1/Table 1

Классификация дефектов гортаноглотки после ларингэктомии Classification of defects of the laryngopharynx after laryngectomy

Тип дефекта/ Type of the defect	Характеристика/Characteristics
0 тип/type	Ларингэктомия без дефицита тканей/Laryngectomy without tissue deficiency
I тип/type	Ларингэктомия + дефицит покровных тканей/ Laryngectomy + integumentary tissue deficiency
II тип/type	Ларингэктомия + парциальная резекция гортаноглотки/ Laryngectomy + partial resection of the laryngopharynx
III тип/type	Ларингэктомия + циркулярная резекция гортаноглотки + резекция шейного отдела пищевода/ Laryngectomy + circular resection of the laryngopharynx + resection of the cervical esophagus
IV тип/type	Ларингэктомия + глоссэктомия/Laryngectomy + Glossectomy
V тип/type	Ларингэктомия + циркулярная резекция гортаноглотки + экстирпация пищевода/ Laryngectomy + circular resection of the laryngopharynx + extirpation of the esophagus

– операбельные формы первичных (сТ) и рецидивных (гТ) злокачественных неэпителиальных опухолей области шеи с/гТ1а–2вN0–1M0;

– стенозы глотки и шейного отдела пищевода после ранее проведенного хирургического лечения по поводу ЗНО;

– дефекты пищеварительной трубки на уровне глотки и пищевода после ранее проведенного хирургического лечения по поводу ЗНО;

– отсутствие отдаленных метастазов (M0);

– общее состояние, соответствующее по шкале ECOG (0–3 балла);

– отсутствие выраженной сопутствующей патологии препятствующей микрохирургической аутоотрансплантации тканей;

– пациенты, получавшие на различных этапах предшествующего лечения любые варианты лучевой терапии, химиотерапии, химиолучевой терапии, фотодинамической терапии, применения иных физических факторов воздействия на опухоль и последовательного лечения;

– возраст не является ограничивающим фактором включения в исследование.

У 121 пациента выполнена реконструкция аэродигестивного тракта с использованием 122 висцеральных аутоотрансплантатов из различных фрагментов желудочно-кишечного тракта. Только в одном наблюдении была выполнена одномоментная аутоотрансплантация двух лоскутов. В остальных случаях реконструкция выполнялась одним аутоотрансплантатом. Аутоотрансплантация выполнялась как одномоментно с резекционным этапом, так и в отсроченном периоде.

Свободная аутоотрансплантация висцеральных лоскутов с формированием микрососудистых анастомозов была выполнена у 118 (97,5 %) больных. Транспозиция висцеральных лоскутов для устранения фаринго-эзофагеальных дефектов V типа без использования микрохирургической техники была выполнена у 3 (2,5%) больных.

В нашей работе в качестве пластического материала при реконструкции дефектов гортаноглотки мы использовали висцеральные аутоотрансплантаты, сформированные из различных отделов желудочно-кишечного тракта пациента. Это были полнослойные фрагменты органов брюшной по-

лости, которые включали в себя слизистую оболочку желудка, тонкой или толстой кишки. У ряда больных выбор аутоотрансплантата ограничивался большим сальником.

Нами применялся достаточно широкий спектр висцеральных лоскутов из органов брюшной полости, в том числе и новый – подвздошно-толстокишечный аутоотрансплантат, который был специально разработан нами и впервые в РФ внедрен в клиническую практику для одномоментного восстановления целостности пищевода и голосовой функций, не прибегая к установке искусственного протеза

Наличие разнообразного пластического материала в брюшной полости позволило нам в зависимости от требований клинической ситуации использовать тот или иной вид аутоотрансплантата. Выбирая тот или иной участок желудочно-кишечного тракта для формирования висцерального аутоотрансплантата, мы учитывали тип дефекта гортаноглотки, а также состояние реципиентной раны шеи и локализацию реципиентных сосудов для реваскуляризации лоскута.

У 121 больного после ларингэктомии нами была выполнена реконструкция гортаноглотки с использованием 122 висцеральных аутоотрансплантатов (табл. 2). При этом мы использовали 5 вариантов донорских органов брюшной полости: большой сальник, желудок, тонкую кишку, толстую кишку и комбинацию толстой и тонкой кишки (илеоцекальный угол).

В наших наблюдениях в качестве донорского органа наиболее часто использовался желудок – 55 (45 %) больных. Желудок как донорский орган был первым в нашем исследовании. На его основе нами были разработаны и внедрены основные принципы фарингопластики с использованием свободных висцеральных аутоотрансплантатов. Несмотря на все положительные качества данного пластического материала, в дальнейшем мы от него практически отказались. За счет желудка нам удавалось восстановить исключительно пищеводную функцию. Восстановление голосовой функции с использованием голосовых протезов не представлялось возможным из-за агрессивного действия желудочного сока и возможно было

Таблица 2/Table 2

Донорские зоны органов брюшной полости, из которых были сформированы висцеральные аутоотрансплантаты

Donor areas of the abdominal organs from which the visceral autografts were

Донорские зоны органов брюшной полости/ Donor areas of the abdominal organs	Кол-во аутоотрансплантатов/ Number of autografts
Большой сальник/ Greater omentum	6 (4,9 %)
Желудок/Stomach	55 (45 %)
Тонкая кишка/Small intestine	24 (19,6 %)
Толстая кишка/Large intestine	33 (27 %)
Толстая + тонкая кишка/Large + small intestine	4 (3,2 %)
Всего/Total	122 (100 %)

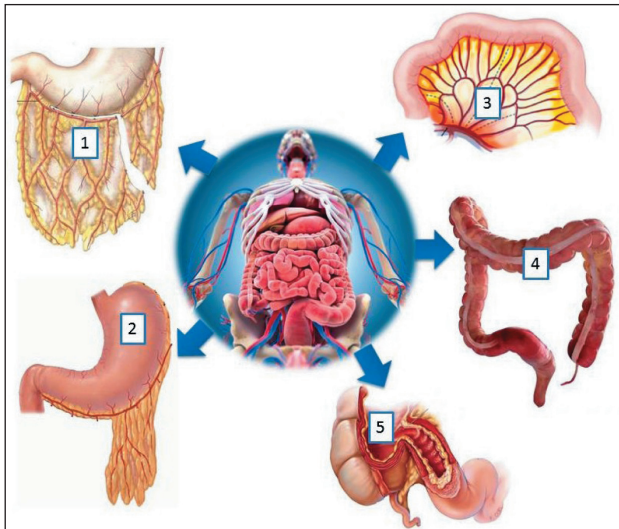


Рис. 2. Донорские зоны органов брюшной полости, из которых были сформированы висцеральные аутографты: 1 – большой сальник; 2 – желудок; 3 – тонкая кишка; 4 – толстая кишка; 5 – толстая + тонкая кишка (илеоцекальный угол)
Fig. 2. Donor areas of the abdominal organs, from which the visceral autografts were formed: 1 – greater omentum; 2 – stomach; 3 – small intestine; 4 – large intestine; 5 – large + small intestine (ileocecal angle)

только с использованием электрогортани. Со временем в качестве донорских зон, не обладающих агрессивным секретом, нами стали применяться аутографты, сформированные из следующих отделов желудочно-кишечного тракта: толстая кишка – 33 (27 %), тонкая кишка – 24 (19,6 %), большой сальник – 6 (4,9 %) и комбинация толстого и тонкого кишечника (илеоцекальный угол) – 4 (3,2 %) больных.

Разнообразие выбора пластического материала определялось морфологическим, функциональным и топографическим критериями каждой из пяти донорских зон желудочно-кишечного тракта (рис. 2). Выбор висцерального аутографта для конкретного пациента должен отражать компромисс между типом дефекта гортаноглотки и доступными донорскими участками.

Сегментарную микрохирургическую фарингопластику выполняли у 107 больных с использованием следующих висцеральных аутографтов:

желудочно-сальниковый лоскут – 49, толстотокишечно-сальниковый лоскут – 27, тонкокишечный лоскут – 22, лоскут из фрагмента сигмовидной кишки – 1, лоскут из фартука большого сальника – 6, подвздошно-толстокишечный лоскут – 3. Тотальная фарингоэзофагопластика была выполнена 14 больным, при этом в качестве пластического материала использовались: стебель из большой кривизны желудка – 6, стебель из толстой кишки – 5, ауто-трансплантат из тонкой кишки – 2, толстокишечно-подвздошный аутографт – 1.

У 21 больного после сегментарной фарингопластики для восстановления голосовой функции выполнено трахеопищеводное шунтирование с установкой голосового протеза. В 10 случаях голос восстановлен с использованием голосообразующего аппарата (электрогортань).

Результаты

Максимальный срок наблюдения за оперированными пациентами достиг 18 лет. В 9,9 % наблюдений был отмечен некроз аутографтата. Питание через рот было восстановлено у 93,9 % оперированных больных после аутографтации висцеральных лоскутов. В 90,5 % случаев после установки голосового протеза была восстановлена речевая функция. Способ аутографтации подвздошно-толстокишечного лоскута позволил в один хирургический этап выполнить не только удаление пораженных опухолью органов, но и одномоментно восстановить утраченные пищеводную и голосовую функции, при этом не прибегая к помощи искусственных протезов, а используя только собственные ткани. Показатели 5-летней выживаемости в группе больных при одномоментной реконструкции составили 36,4 %, в группе с отсроченной реконструкцией – 67,3 % (рис. 5). Увеличение показателей 5-летней выживаемости более чем в 2 раза у группы пациентов с отсроченной реконструкцией обусловлено тем, что пластика выполнялась не ранее чем через 6 мес после окончания противоопухолевого лечения, и фактически мы оперировали больных, излеченных от онкологического процесса и находящихся в стойкой ремиссии.

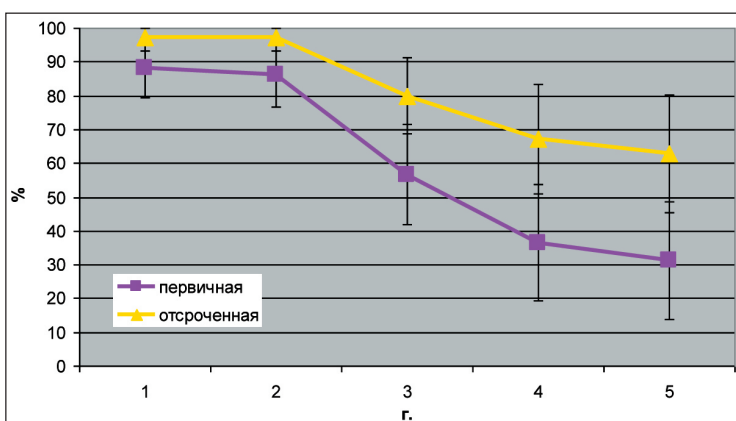


Рис. 3. Кривые выживаемости у пациентов с первичной и отсроченной реконструкцией верхних отделов аэродигестивного тракта висцеральными аутографтатами
Fig. 3. Survival curves in patients with primary (red) and delayed (yellow) reconstruction of the upper aerodigestive tract with visceral autografts

Клинический пример

В 2001 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена обратился пациент С., которому на тот момент было 38 лет. Из анамнеза: в течение нескольких месяцев периодические явления дисфагии при приеме твердой пищи. Пациент обратился к врачам по месту жительства в г. Калининграде, где после обследования был заподозрен рак щитовидной железы. Предпринята попытка тиреоидэктомии, однако во время операционной ревизии выявлена внеорганная опухоль шеи, вмешательство было ограничено частичным удалением опухоли с левосторонней гемитиреоидэктомией. Для дальнейшего обследования и лечения больной был направлен в Москву.

При поступлении в институт по данным осмотра определялась деформация шеи, за счет

опухоли мягких тканей слева, размером до 10 см в диаметре. При пересмотре гистологических препаратов (№№ 54679–33): лейомиосаркома, в щитовидной железе – коллоидный зоб. По данным КТ: опухоль мягких тканей шеи слева, размерами 94×67×82 мм, подрастает к гортани слева и к левой и задней стенкам гортаноглотки (рис. 4).

Тактика лечения больного обсуждена на межотделенческом консилиуме, выработан план хирургического лечения. По решению консилиума от 31.10.01 выполнено удаление опухоли мягких тканей шеи, ларингэктомия с циркулярной резекцией гортаноглотки, трахео-пищеводное шунтирование с установкой голосового протеза, одномоментная микрохирургическая фарингопластика толстокишечно-сальниковым аутоотран-

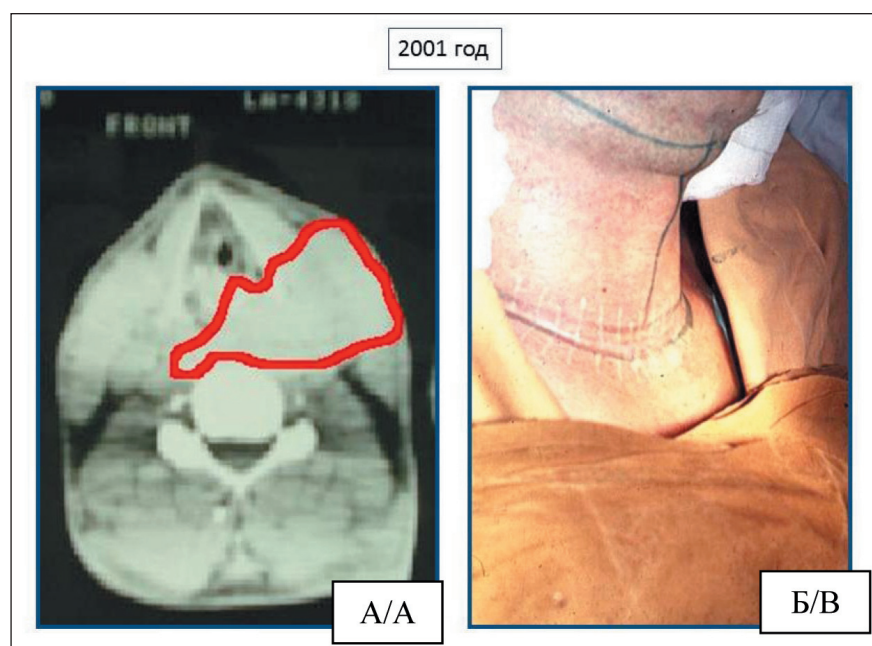


Рис. 4. А – скан компьютерной томографии (красным маркером обведены границы опухоли; Б – интраоперационная разметка доступа на шее

Fig. 4. A – computed tomography scan (tumor borders are outlined in red); B – intraoperative marking of the access on the neck

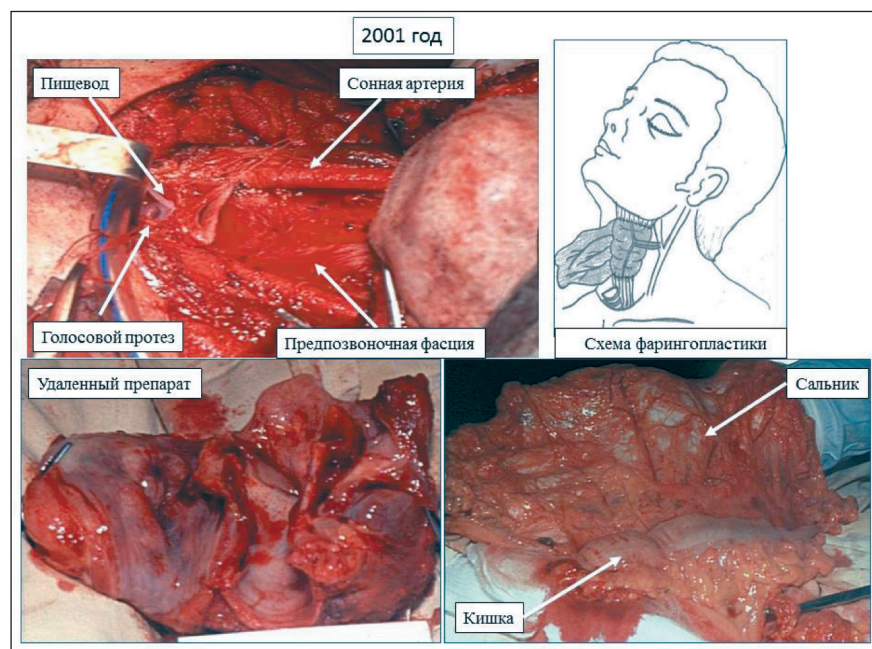


Рис. 5. Интраоперационные фото: удаление опухоли мягких тканей шеи, ларингэктомия с циркулярной резекцией гортаноглотки, трахео-пищеводное шунтирование с установкой голосового протеза, одномоментная микрохирургическая фарингопластика толстокишечно-сальниковым аутоотрансплантатом

Fig. 5. Intraoperative photo: removal of the soft tissue tumor of the neck, laryngectomy with circular resection of the laryngopharynx, tracheo-esophageal bypass surgery with the installation of a voice prosthesis, simultaneous microsurgical pharyngoplasty with colonic omental autograft

сплантатом. В блок удаляемых тканей включены мягкие ткани шеи, гортаноглотка, гортань и 5 колец трахеи. После завершения резекционного этапа операции сформирован III тип дефекта гортаноглотки. Дном раны являлась предпозвоночная фасция. По краям – волокна кивательных мышц и магистральные сосуды шеи. Вверху ротоглотка и корень языка, внизу шейный отдел пищевода. С целью голосовой реабилитации произведено трахео-пищеводное шунтирование с установкой голосового протеза. Для фарингопластики был использован толстокишечно-сальниковый ауто-трансплантат в виде трубки длиной 17 см (рис. 5). Длина питающей ножки аутотрансплантата (6 см) позволила анастомозировать средние ободочные сосуды с левыми верхними щитовидными сосудами. После пуска кровотока произведена дополнительная ревакуляризация сальникового фрагмента трансплантата путем анастомозирования правых желудочно-сальниковых сосудов с правыми лицевыми сосудами. Формирование органных анастомозов выполняли в определенной последовательности, обусловленной анатомическими особенностями сшиваемых органов. В первую очередь оформляли толстокишечно-пищеводное соустье, т.к. временная мобильность противоположного конца кишечной трубки создавала условия для атравматичных манипуляций в наименее доступной зоне трахеопищеводной борозды и наложения прецизионного шва на пищевод, что было крайне важно для обеспечения гладкого заживления ран. В соответствии с диаметром ре-

зецированного края шейного отдела пищевода был иссечен нижний край кишечной трубки ауто-трансплантата и вскрыт ее просвет. После эвакуации толстокишечного содержимого сопоставлены края сшиваемых органов. Вначале сформирована задняя губа анастомоза путем наложения первого ряда отдельных швов на мышечную оболочку пищевода и серозно-мышечный слой толстокишечного фрагмента аутотрансплантата. Второй ряд швов наложен в слизисто-подслизистом слое. Затем, двухрядно, сформирована передняя губа анастомоза, при этом узлы швов на слизистой погружены в просвет органа. После этого иссечен противоположный конец кишечной трубки аутотрансплантата. Сформировано толстокишечно-оральное соустье по типу «конеч в конец» двухрядными швами по аналогичной методике. При этом после формирования задней губы анастомоза устанавливался назогастральный зонд, проводимый под визуальным контролем через вновь формируемую неоглотку в желудок для кормления больного в послеоперационном периоде. Дигестивные анастомозы на шее укрыты прядью большого сальника. Также сальниковой порцией аутотрансплантата изолированы магистральные сосуды шеи и вход в верхнюю грудную апертуру. Оставшуюся часть сальника использовали для контурной пластики мягких тканей шеи. Отсепарованные кожно-жировые лоскуты шеи фиксированы между собой частично. Дефект кожных покровов шеи восстановлен расщепленной дермой с бедра. В брюшной полости операция была закон-

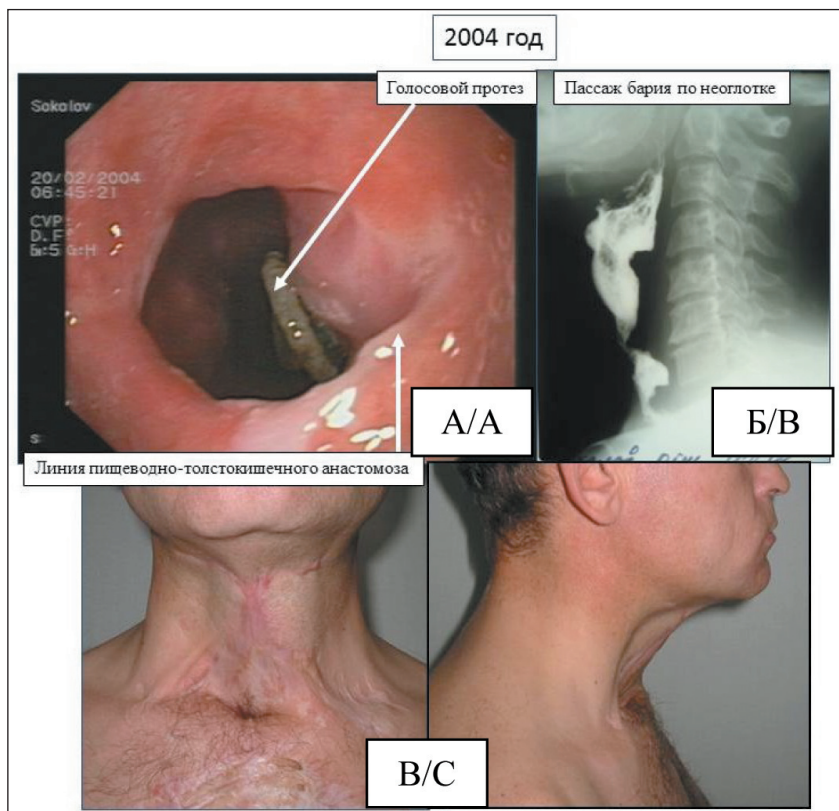


Рис. 6. Фото пациента С. через 3 года после операции:
А – эндоскопия просвета неоглотки с грибковым поражением голосового протеза; Б – рентгенологическое исследование неоглотки с контрастированием; В – внешний вид тканей шеи.

Fig. 6. Photo of patient S. 3 years after surgery: А – endoscopy of the lumen of the neopharynx with a fungal lesion of the voice prosthesis; Б – X-ray examination of the neopharynx with contrast; В – neck tissues

чена формированием межкишечного анастомоза по типу «конец в конец», дренированием и ушиванием лапаротомной раны.

Течение послеоперационного периода гладкое. Раны зажили первичным натяжением. На 14-е сут после операции восстановлено питание через рот. Проведены первые занятия по произнесению слов с использованием голосового протеза.

При плановом морфологическом исследовании операционного материала (№№ Л 22267–85): малодифференцированная G3 лейомиосаркома мягких тканей шеи с врастанием в пищевод до подслизистого слоя, с инвазией на ограниченном участке хрящей трахеи. Опухоль неоднородна по

строению, на большом протяжении представлена структурами высокодифференцированной лейомиосаркомы. В краях резекции элементов опухолевого роста не обнаружено, в 5 лимфоузлах метастазов не выявлено.

На повторном консилиуме рекомендовано проведение 2 курсов химиотерапии по схеме САРО. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии. Рекомендованные курсы лекарственного лечения проведены по месту жительства в Калининградском онкологическом диспансере.

При контрольных обследованиях в 2002 и 2003 гг. данных за прогрессирование опухолевого процесса не получено. Подвижность шеи восстанавлива-

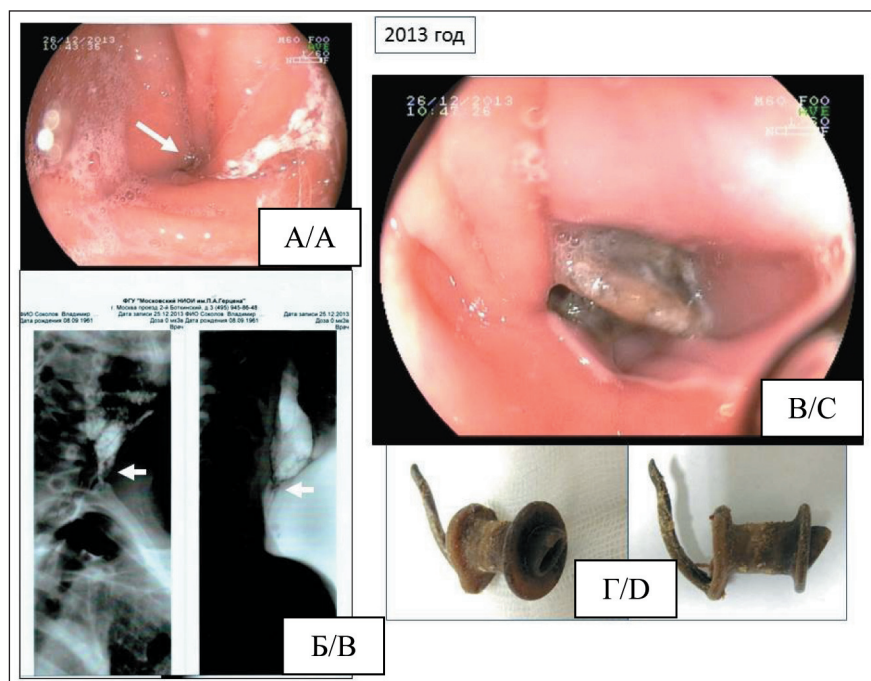


Рис. 7. Фото пациента С. через 12 лет после операции: А – эндоскопическое исследование зоны стеноза неоглотки; Б – рентгенологическое исследование неоглотки (стрелкой указана область стеноза неоглотки); В – эндоскопическое исследование просвета неоглотки с грибковым поражением голосового протеза; Г – фото извлеченного голосового протеза пораженного колониями грибов

Fig. 7. Photo of patient S. 12 years after the operation: A – endoscopy of the zone of neopharyngeal stenosis; B – X-ray examination of the neopharynx (the arrow indicates the area of neopharyngeal stenosis); C – endoscopy of the lumen of the neopharynx with fungal lesions of the voice prosthesis; D – photo of the extracted voice prosthesis affected by colonies of fungi

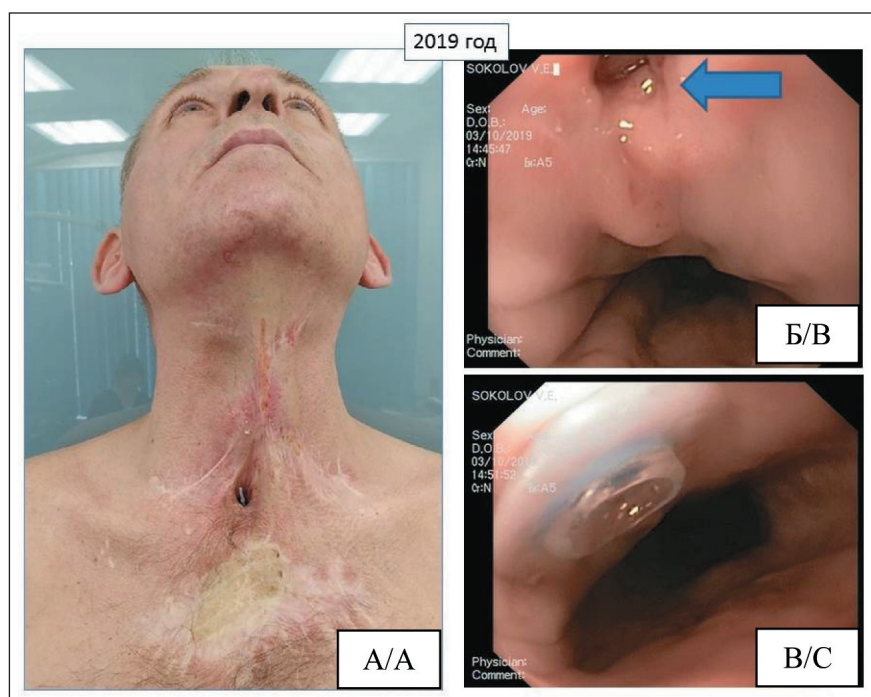


Рис. 8. Фото пациента С. через 18 лет после операции: А – внешний вид тканей шеи; Б – эндоскопическое исследование неоглотки с трахео-пищеводным соустьем после миграции голосового протеза; В – эндоскопическое исследование просвета неоглотки с вновь установленным новым голосовым протезом

Fig. 8. Photo of patient S. 18 years after surgery: A – appearance of neck tissues; B – endoscopy of the neopharynx with tracheo-esophageal fistula after migration of the voice prosthesis; C – endoscopy of the neopharyngeal lumen with a newly installed new voice prosthesis

лась в полном объеме. Рубцовый процесс в мягких тканях не выражен. Пациент питался в полном объеме без ограничений. Диспептических явлений не отмечалось. Полностью освоил методику голосообразования с использованием голосового протеза. Речь внятная, громкая. В 2004 г. обратился с жалобами на подтекание слюны через голосовой протез и поперхивание. При обследовании выявлено грибковое поражение голосового протеза (рис. 6). Произведена замена голосового протеза, в течение 9 лет повторных обращений в клинику не было.

В 2013 г. пациент отметил явления дисфагии при приеме твердой и полужидкой пищи. Повторно обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена. При обследовании данных за рецидив опухоли нет, но выявлено резкое сужение просвета неоглотки и грибковое поражение голосового протеза (рис. 7). Учитывая неясную причину стеноза, выполнена ревизия мягких тканей шеи, при которой выявлен рубцовый тяж между брыжейкой толстокишечного аутоотрансплантата и сальником, вызывающий сужение просвета кишки, без нарушения кровоснабжения. После рассечения спайки просвет

неоглотки восстановлен. Операция завершена заменой голосового протеза.

Очередное обращение произошло через 6 лет, в 2019 г. и было связано с миграцией голосового протеза в нижележащие отделы пищеварительного тракта, что потребовало повторной установки голосового протеза (рис. 8), после которой пациент вернулся домой и продолжил работать. Следует отметить, что за все эти 18 лет пациент продолжал заниматься профессией, связанной со службой на Балтийском торговом флоте.

Заключение

Наличие группы больных, перешагнувших десятилетний рубеж после хирургических вмешательств, находившихся на грани операбельности, свидетельствует о том, что применение сложных реконструктивных операций, значительно расширяет границы резектабельности опухолей и улучшает результаты лечения данной категории пациентов. Использование висцеральных аутоотрансплантатов при реконструкции верхних отделов аэродигестивного тракта позволяет восстановить пищеварительную и голосовую функции после ларингэктомии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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, 2019. 250 p. (in Russian)].
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М., 2019. 236 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2018. Moscow, 2019. 236 p. (in Russian)].
3. Haughey B.H. The jejunal free flap in oral cavity and pharyngeal reconstruction. *Otolaryngol Clin North Am.* 1994 Dec; 27(6): 1159–70.
4. Остринская Т.В., Жуманкулов А.М., Анисимова А.В. Реконструкция постоперационных дефектов при опухолях гортаноглотки и шейного отдела пищевода. *Опухоли головы и шеи.* 2017; 7: 39–46. [Ostrinskaya T.V., Zhumankulov A.M., Anisimova A.V. Reconstruction of postoperative defects after removal of hypopharyngeal and cervical esophageal tumors. *Head and Neck Tumors.* 2017; 7: 39–46. (in Russian)].
5. Keereweer S., de Wilt J.H., Sewnaik A., Meeuwis C.A., Tilanus H.W., Kerrebijn J.D. Early and long-term morbidity after total laryngopharyngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010; 267(9): 1437–44. doi: 10.1007/s00405-010-1244-9.

6. Chepeha D.B. Reconstruction of the Hypopharynx and Esophagus. 2015. [Internet]. URL: <https://clinicalgate.com/reconstruction-of-the-hypopharynx-and-esophagus/> (cited: 06.04.2018).
7. Pujo K., Philouze P., Scalabre A., Céruse P., Poupart M., Buiret G. Salvage surgery for recurrence of laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma: A retrospective study from 2005 to 2013. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018; 135(2): 111–117. doi: 10.1016/j.anorl.2017.11.001.
8. Schultz P., Dupret-Bories A., Cifci S., Fath L. Hypopharyngeal reconstruction using a circular stapler. 2018. [Internet]. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879729618300139?via%3Dihub> (cited: 09.04.2018).
9. Lorenz K.J. Rehabilitation after Total Laryngectomy-A Tribute to the Pioneers of Voice Restoration in the Last Two Centuries. *Front Med (Lausanne).* 2017 Jun 26; 4: 81. doi: 10.3389/fmed.2017.00081.
10. Urken M.L. Multidisciplinary Head and Neck Reconstruction: A Defect Oriented Approach. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2010: 689–773.

Поступила/Received 01.06.2020
Принята в печать/Accepted 12.12.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ратушный Михаил Владимирович, ведущий научный сотрудник, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-4293-2725.

Поляков Андрей Павлович, заведующий отделением, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-1065-1352.

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

Решетов Игорь Владимирович, академик РАН, заведующий кафедрой пластической хирургии института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-3888-8004.

Ребрикова Ирина Валерьевна, старший научный сотрудник, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-7854-9824.

Мордовский Александр Валентинович, младший научный сотрудник, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-8500-8620.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ратушный Михаил Владимирович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, статистическая обработка, подготовка иллюстраций, составление черновика рукописи.

Поляков Андрей Павлович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Каприн Андрей Дмитриевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Решетов Игорь Владимирович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Ребрикова Ирина Валерьевна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Мордовский Александр Валентинович: 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

Mikhail V. Ratushny, MD, Leading Researcher, Microsurgery Department, P.A. Gertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4293-2725.

Andrey P. Polyakov, MD, Head of Microsurgery Department, P.A. Gertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-1065-1352.

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

Igor V. Reshetov, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Plastic Surgery, Institute of Professional Education, First Sechenov Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3888-8004.

Irina V. Rebrikova, MD, Senior Researcher Microsurgery Department, P.A. Gertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7854-9824.

Alexander V. Mordovskiy, MD, Junior Researcher, Microsurgery Department, P.A. Gertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8500-8620.

AUTHOR CONTRIBUTION

Mikhail V. Ratushny: study conception, study analysis, statistical analysis, illustrations, drafting of the manuscript.

Andrey P. Polyakov: study conception, study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

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

Igor V. Reshetov: study analysis, study analysis.

Irina V. Rebrikova: study analysis, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Alexander V. Mordovskiy: study analysis, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Штин В.И., Новиков В.А., Чойнзонов Е.Л., Шилова О.Г., Никитчук А.В., Фролова И.Г., Суркова П.В., Кульбакин Д.Е. Современный взгляд на восстановление стенок глазницы у пациентов с опухолями полости носа и придаточных пазух с применением имплантатов из никелида титана. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 39–47. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-39-47

For citation: Shtin V.I., Novikov V.A., Choyznzonov E.L., Shilova O.G., Nikitchuk A.V., Frolova I.G., Surkova P.V., Kulbakin D.E. Modern approaches to the orbital wall reconstruction with titanium nickelide implants in patients with nasal cavity and paranasal sinus cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 39–47. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-39-47

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ СТЕНОК ГЛАЗНИЦЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ПОЛОСТИ НОСА И ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИМПЛАНТАТОВ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА

В.И. Штин¹, В.А. Новиков¹, Е.Л. Чойнзонов¹, О.Г. Шилова², А.В. Никитчук³, И.Г. Фролова¹, П.В. Суркова¹, Д.Е. Кульбакин¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: shtinv@mail.ru¹
Филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новокузнецк, Россия²
Россия, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5²
ОГАУЗ «Поликлиника № 4», г. Томск, Россия³
Россия, 634006, г. Томск, ул. 79 Гвардейской Дивизии, 3/2³

Аннотация

Введение. Большинству пациентов с распространенными опухолями полости носа и придаточных пазух показаны расширенные операции, которые приводят к образованию краниофациальных дефектов, что требует реконструкции костных структур лицевого и мозгового черепа различными имплантатами. **Цель исследования** – оценить эффективность применения имплантации тонкопрофильных эндопротезов из никелида титана при хирургическом лечении опухолей полости носа и придаточных пазух. **Материал и методы.** В исследование вошли 60 пациентов, проходившие лечение по поводу злокачественных опухолей полости носа и придаточных пазух T3–4N0–1M0 в НИИ онкологии г. Томска с 2002 по 2020 г. и получившие комбинированное лечение с использованием предоперационной лучевой терапии и хирургического вмешательства с эндопротезированием костных структур субкраниальной области и стенок орбиты. В основной группе (n=30) восстановление стенок орбиты проводилось индивидуальными тонкопрофильными имплантатами из никелида титана с памятью формы. В группе контроля (n=30) применялись типовые пористые и тканевые имплантаты из никелида титана, требующие подгонки во время вмешательства и затрудняющие течение репаративных процессов в послеоперационном периоде вследствие своей толщины, а также тканевые имплантаты, не позволявшие выполнить точное восстановление стенок орбиты ввиду своей структуры. **Результаты.** Хирургическая реабилитация с восполнением стенок глазницы тонкопрофильными имплантатами из никелида титана с памятью формы позволяет сократить длительность операции и повысить прецизионность процесса восстановления резецированных стенок орбиты. Особенности архитектоники рамочных имплантатов не препятствуют прорастанию тканей реципиентной зоны, что сокращает сроки течения послеоперационных раневых процессов и препятствует развитию воспаления в зоне имплантации. Методика позволяет адекватно восстанавливать естественное положение и функцию глаза.

Ключевые слова: имплантаты, опухоли носа и придаточных пазух, тонкопрофильные эндопротезы.

MODERN APPROACHES TO THE ORBITAL WALL RECONSTRUCTION WITH TITANIUM NICKELIDE IMPLANTS IN PATIENTS WITH NASAL CAVITY AND PARANASAL SINUS CANCER

V.I. Shtin¹, V.A. Novikov¹, E.L. Choyznzonov¹, O.G. Shilova², A.V. Nikitchuk³, I.G. Frolova¹, P.V. Surkova¹, D.E. Kulbakin¹

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

5, Kooperativny str., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: shtinv@mail.ru¹

Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Novokuznetsk, Russia²

5, Stroiteley Ave., 654005, Novokuznetsk, Russia²

Polyclinic No. 4, Tomsk, Russia³

3/2, 79th Gvardeyskoy Divizii, 634006, Tomsk, Russia³

Abstract

Background. The majority of tumors of the nasal cavity and paranasal sinus are diagnosed at an advanced stage, requiring invasive and mutilating surgery, and therefore, the reconstruction of post-surgical craniofacial bone defects using various implants is necessary. **Purpose of the study:** to evaluate the effectiveness of the use of the thin-profile implants made of titanium nickelide in the surgical treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancers. **Material and Methods.** From 2002 to 2020, a total of 60 patients with stage T3–4N0–1M0 nasal cavity and paranasal sinus cancer were treated at the Cancer Research Institute (Tomsk). All patients received radiation therapy followed by surgery with reconstruction of bone structures of the subcranial region and orbital walls. In the study group (n=30), the orbital walls were restored with individual thin-profile shape memory titanium nickelide implants. In the control group (n=30), typical porous and tissue titanium nickelide implants were used. They required adjustment during surgery and complicated reparative processes in the postoperative period due to their thickness. Tissue implants did not allow accurate restoration of the orbital walls due to their structure. **Results.** Surgical rehabilitation with orbital wall reconstruction using thin-profile titanium nickelide implants makes it possible to shorten the duration of surgery and improve the precision of surgical repair. Features of the architectonics of implants do not interfere with the growth of tissues of the recipient zone, thus preventing the development of inflammation in the implantation site. The technique allows adequate restoration of the natural position and function of the eye.

Key words: implants, nasal cavity and paranasal sinus cancer, thin-profile endoprotheses, reconstruction of bone structures.

Введение

Рак слизистой полости носа и околоносовых пазух встречается в 0,3–3,5 случаях на 100 тыс. населения в год, составляя 0,2–5 % в общей структуре онкологической заболеваемости [1–4]. Комбинированное лечение, включающее лучевую терапию и расширенно-комбинированные операции, является наиболее эффективным методом лечения злокачественных опухолей придаточных пазух носа [5–8]. При этом результаты лечения находятся в прямой зависимости от радикальности выполненной операции. Зачастую такие хирургические вмешательства приводят к образованию обширных краниофациальных дефектов, в связи с этим реконструкция костных структур лицевого и мозгового черепа различными имплантатами, а также восстановление мягких тканей лица становятся неотъемлемой частью хирургического лечения данных больных [9–15].

Согласно базовым принципам восстановительной и реконструктивной хирургии лица, заложенным еще в конце прошлого столетия, трансплантат должен соответствовать структуре, консистенции, форме, объему и функции органа, который восстанавливается. Особую важность эти постулаты имеют для восстановления стенок глазницы. Сохранение естественного положения глазного яблока в орбите имеет большое значение не только с косметической точки зрения, но и функциональной [16–23]. Смещение глазного яблока в любой плоскости оказывает влияние на работу зрительного анализатора в целом [3, 4, 24]. В связи с этим правильное положение глаз является одним из ключевых параметров для проведения успешной реабилитации [11, 25]. В настоящее время накоплен огромный опыт использования различных материалов с целью восстановления стенок глазницы [1, 4, 24, 25]. Одним из первых способов

реконструкции нижней стенки орбиты принято считать методику немецкого врача Ф. Кенига [26], который использовал порции височной мышцы. В дальнейшем с этой целью применялись фрагменты ребер, наружный край лопатки, лучевая кость, распиленные свободные костные аутотрансплантаты свода черепа, хрящ перегородки носа, кортикальная пластинка гребня подвздошной кости, костные трансплантаты из бедренной кости и сегменты костей голени [2, 10, 20, 22]. Недостатками этих методик являются значительная травматичность, длительная эпителизация послеоперационной полости. Кроме того, отсутствие жесткого каркаса способствует деформации лица в отдаленном периоде. Ряд авторов рассматривали возможность использования полимерных материалов, а именно силикона и изготовленных в комбинации с последним титановых имплантатов [1]. В настоящее время часто используются титановые стандартные микропластины, которые моделируются согласно объему дефекта интраоперационно. Одним из серьезных недостатков всех этих методик является несоответствие имплантатов параметрам анатомического дефекта черепа конкретного индивидуума [13, 27]. Это связано с низкой точностью измерения дефекта, использованием линейных измерений, а не объемных параметров. Основной проблемой материалов, использующихся для восстановления дефектов лицевого скелета, являются присоединение вторичной инфекции и воспаление в зоне имплантации, значительно ухудшающие прогноз протезирования [14, 28]. Особенно это актуально для пациентов, получавших химиолучевое лечение. Таким образом, выбор варианта реконструктивных действий должен решаться индивидуально с учетом распространения опухолевого процесса и анатомического строения зоны оперативного вмешательства [26, 29]. Помимо этого, необходим дальнейший поиск оптимального материала для имплантации, отвечающего всем современным требованиям.

Цель исследования – оценить эффективность применения имплантации тонкопрофильных эндопротезов из никелида титана при хирургическом лечении опухолей полости носа и придаточных пазух.

Материал и методы

Ретроспективное когортное исследование основано на анализе историй болезни 60 пациентов, которые проходили лечение по поводу злокачественных опухолей полости носа и придаточных пазух T3–4N0–1M0 в НИИ онкологии г. Томска с 2002 по 2020 г. Распределение пациентов по полу: мужчины – 59 %, женщины – 41 %. Чаще на лечение поступали пациенты в возрасте 40–60 лет – 48 %. Все пациенты получили комбинированное лечение с использованием предоперационной лучевой терапии и хирургического вмешательства

с эндопротезированием костных структур субкраниальной области и стенок орбиты.

В связи с тем, что исследование заняло довольно продолжительное время, нами досконально были изучены все достоинства и недостатки использования имплантатов из никелида титана в реконструктивной хирургии средней зоны лица. Что в итоге привело к появлению совершенно новой технологии имплантации, которая используется в настоящее время. С целью объективизации оценки эффективности описываемой технологии пациенты были подразделены на 2 группы: 30 пациентов, которым с целью реконструкции использовались тонкопрофильные имплантаты из никелида титана с памятью формы (основная группа); 30 пациентов, восстановление костных структур лицевого черепа и орбиты которым выполнялось с применением пористых (n=15) и тканевых имплантатов (n=15) из никелида титана (контрольная группа).

Данное разделение пациентов наиболее полно отражает поступательное развитие и совершенствование технологии восстановления стенок орбиты с применением имплантатов из никелида титана. Первым этапом этого развития была методика восстановления стенок орбиты с применением пористых и тканевых имплантатов. Пористые имплантаты изготавливались из пористого никелида титана (ТН–10) толщиной 0,3–0,4 мм. Такая толщина подбиралась экспериментально, исходя из условий прочности, эластичности и необходимого радиуса прогиба. Тканевые сетчатые имплантаты изготавливались по текстильной технологии из никелид-титановой нити толщиной от 40 до 60 мкм с расстоянием между соседними нитями (разрядка плетения) 180–210 мкм. Интервал между соседними нитями был определен из условий возможности и оптимума взаимной подвижности нитей для обеспечения структурной эластичности. Размеры и форма имплантатов подбирались индивидуально с учетом предполагаемой площади дефекта лицевого скелета. С этой целью использовались антропометрические измерения области орбиты пациента, либо протез формировался на основании стереолитографической модели черепа пациента. Изготовленный имплантат устанавливался на края костного дефекта при возможности поднадкостнично. В большинстве случаев требовалась подгонка имплантата к реципиентной зоне, что увеличивало длительность и усложняло хирургическое вмешательство. В связи с особенностями хирургического вмешательства, а также длительностью заживления раневой поверхности в зоне имплантации была разработана технология изготовления и установки тонкопрофильных имплантатов из никелида титана с памятью формы. Указанная методика была вторым этапом, включившим в себя все полезные качества пористых и тканевых имплантатов: выраженные каркасные свойства, коррозионную стойкость. В то же вре-

мя методика позволила устранить недостатки, присущие пористым имплантатам. Имплантаты изготавливались на основании индивидуальной стереолитографической модели черепа пациента. Также для случаев, когда не представляется возможным изготовление стереолитографического шаблона, была разработана методика моделирования имплантата с использованием данных спиральной компьютерной томографии. При этом зона исследования включает область от лобной пазухи до нижнего края нижней челюсти, исследование выполняют в аксиальной проекции с последующей мультипланарной реконструкцией в трёх проекциях. Анализ компьютерных томограмм включает анатомическую идентификацию видимых структур орбиты; оценку формы, структуры и размеров опухоли; взаимосвязь с соседними анатомическими областями; денситометрический анализ. На основании полученных данных создается рамка из микропористой проволоки из никелида титана. Данная рамка повторяет контуры протезируемого участка, имеет заданные углы изгиба (эквивалент изгибов костных структур), т.е. обладает памятью формы. На изготовленную индивидуальную тонкопрофильную рамку при помощи никелидтитановой нити фиксируется широкаячеистая ткань из никелида титана (рис. 1). Данную конструкцию отличают легкий вес, выраженная каркасная функция (за счет рамки из никелида титана), способность к лучшей биоинтеграции с тканями (за счет ячеистости ткани, микропористости проволоочной рамки и нити), наличие заданной памяти формы. В ходе оперативного вмешательства эндопротез устанавливается на сохраненные костные структуры (по возможности поднадкостнично) и укрепляется титановыми шурупами (рис. 2). Чаще использовались три точки опоры, что делало установленную конструкцию наиболее устойчивой и позволяло добиться физиологического положения поддерживаемых тканей.

С целью объективизации результатов проводились оценка и сравнение последних в исследуемой и контрольной группе по следующим характеристикам: оценка правильности положения имплантата в орбите (рентгенологическое обследование); качество восстановления положения и функции глазного яблока (офтальмологическое обследование); длительность репаративных процессов в зоне имплантации (эндоскопическое обследование с морфологическим исследованием биоптатов тканей в зоне имплантации); количество и характер осложнений эндопротезирования.

Спиральная компьютерная томография (СКТ) проводилась на аппарате «Somatom Emotion 6» (Siemens) срезами толщиной 1,25 мм с последующим стандартным алгоритмом реконструкции. Сканирование выполняли до, во время и после внутривенного болюсного введения контрастного

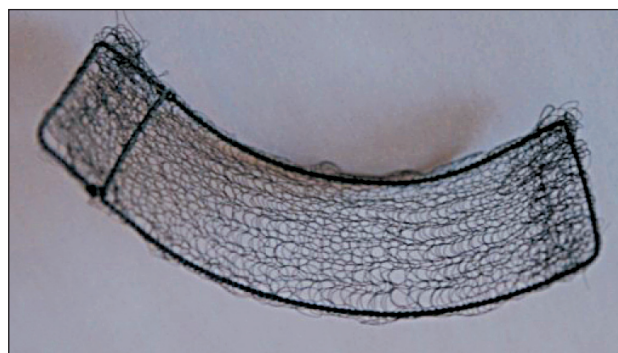


Рис. 1. Тонкопрофильный комбинированный эндопротез стенок орбиты

Fig. 1. Thin-profile combined orbital wall implant

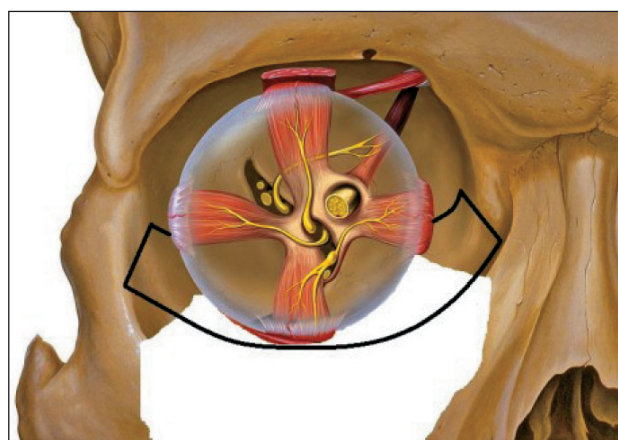


Рис. 2. Схематическое изображение установленного тонкопрофильного эндопротеза стенок орбиты

Fig. 2. Schematic representation of the installed thin-profile implant for the orbital walls

препарата – «омнипак» в объеме 100 мл, со скоростью введения 4 мл/сек. Спиральная компьютерная томография выполнялась до и после выполнения хирургического этапа лечения. Контроль расположения имплантата в полости глазницы во время хирургического вмешательства осуществлялся при помощи мобильной рентгенографической установки С-дуги, модель Fluorostar 7900 (GE Medical Systems). В послеоперационном периоде компьютерную томографию проводили на 30-е сут и через 3 мес после окончания лечения. Исследовали положение эндопротеза и глазного яблока в орбите в сравнении со структурами здоровой стороны. С использованием компьютерной томографии проводили динамическое наблюдение за послеоперационной полостью с целью исключения рецидива опухоли.

В процессе выполнения работы был разработан комплекс диагностических мероприятий, позволяющий оценить состояние органа зрения с учетом дальнейших восстановительных мероприятий, исходя из условий «нормального» функционирования зрительного анализатора. Комплекс включал

в себя методики, рекомендованные «Стандартом медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием глаза и его придатков», регламентированным приказом МЗиСР РФ.

Изучение репаративных процессов в послеоперационной полости осуществлялось эндоскопически с использованием аппарата Olimpus 1T 40 BF на 11-е сут после операции. В дальнейшем осмотр послеоперационной полости проводился каждые 5 сут до момента выписки пациента из стационара. Данные эндоскопии фиксировались с использованием цифровой фото- и видеотехники. Оценивались положение имплантата, характер течения репаративных процессов в послеоперационной полости в зависимости от используемой методики протезирования. Осуществлялся забор тканей, покрывающих эндопротез, на морфологическое исследование.

Результаты

Использование интраоперационного контроля с применением С-дуги дало возможность устанавливать имплантаты в соответствии с естественным положением резецированных стенок глазницы у 100 % пациентов обеих групп. При дальнейшем наблюдении было установлено изменение положения имплантатов и взаимосвязь степени смещения со структурой имплантата. Оценка положения эндопротеза в послеоперационном периоде проводилась по данным компьютерной томографии в сравнении с конфигурацией костных структур здоровой стороны. В основной группе смещение рамочного тонкопрофильного имплантата выявлено в 5 (16 %) случаях. Степень смещения составила от 3 до 8 мм относительно вертикальной оси. В одном случае дислокация имплантата была выявлена на 15-е сут после операции, при этом в объем резекции вошли стенки глазницы, кроме верхней, следствием чего было недостаточное крепление имплантата за сохраненные костные структуры. Пациенту была проведена корригирующая операция в отсроченном периоде. У 2 (6 %) пациентов смещение имплантата было установлено через 3 мес после операции. Оно было обусловлено выраженной рубцовой деформацией мягких тканей лица, вызванной резекцией верхней челюсти, стенок орбиты и скуловой кости. Одному пациенту была выполнена коррекция. Второй пациент от дополнительных реабилитационных манипуляций отказался. В 2 (6 %) случаях смещение имплантата было связано с воспалением в зоне имплантации, что способствовало прорезыванию имплантата через ткани послеоперационной полости и его смещению. В одном случае осложнение удалось купировать местным противовоспалительным лечением. В одном случае возникла необходимость удаления имплантата и последующей отсроченной хирургической реабилитации.

В контрольной группе пациентов, восстановление стенок глазницы которым проводилось с применением тканевых и пористых имплантатов, смещение эндопротеза выявлено в 12 (40 %) случаях. Наиболее часто нестабильность была выявлена при использовании тканевых имплантатов (23 %). Степень смещения составила от 4 до 11 мм относительно вертикальной оси. Смещение имплантатов было установлено на 2–3-ю нед после операции. Отсутствие ребер жесткости приводило к недостаточной конгруэнтности с реципиентной зоной и смещению имплантата. В 3 случаях степень смещения потребовала выполнения отсроченной хирургической коррекции. Дислокация пористых имплантатов чаще была связана с воспалением, развивающимся в послеоперационной полости – в 5 (16 %) случаях. Степень смещения составила от 3 до 15 мм относительно вертикальной оси. Толщина пористой пластины имплантата приводила к удлинению интервала полного закрытия последнего тканями реципиентной зоны, что способствовало присоединению вторичной инфекции и развитию нестабильности имплантата. Смещение имплантатов выявлялось в сроки от 3 нед до 2 мес. У 3 пациентов было выполнено корригирующее вмешательство.

В ходе эндоскопического наблюдения за течением репаративных процессов установлено, что наиболее длительно процессы заживления протекали у пациентов контрольной группы, восстановление стенок орбиты которым проводилось с применением пористых имплантатов. Очистление раневой поверхности происходило на 17-е сут после операции. Через 40 сут после операции раневая поверхность и большая часть эндопротеза были покрыты грануляционной тканью. Фиброзирование грануляционной ткани с образованием рубца и эпителизацией заканчивалось через 3 мес после операции. Длительность процессов заживления способствовала присоединению вторичной инфекции и развитию воспаления в зоне имплантата, которое наблюдалось в 100 % случаев использования протезов из пористого никелида титана. У пациентов контрольной группы, восстановление стенок глазницы которым проводилось с применением тканевых эндопротезов, первые две фазы заживления заканчивались через 25 сут после операции. Очистление раны происходило на 15-е сут, на 25–30-е сут после операции грануляционная ткань полностью закрывала послеоперационную раневую поверхность и имплантат. Фиброзирование грануляционной ткани с эпителизацией происходило в среднем через 70 дней после операции. Меньшая толщина имплантата, а также полная конгруэнтность с реципиентной зоной способствовали более раннему заживлению раневой поверхности с меньшим количеством воспалений в послеоперационной полости. Воспалительные изменения в данной группе наблюдались в 30 % случаев,

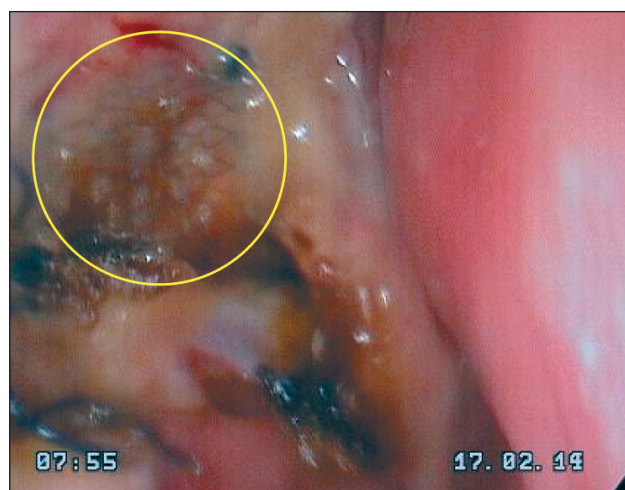


Рис. 3. Эндофотография области эндопротеза на 10-е сут после операции. Выделен участок имплантата не покрытый грануляционной тканью

Fig. 3. Endoscopic image on the 10th day after surgery. Shows the implant area that is not covered with granulation tissue

купировались местным противовоспалительным лечением. У пациентов основной группы структура и форма имплантата исключали необходимость длительного прорастания тканей реципиентной зоны в эндопротез. В связи с этим уже через 14 дней грануляционная ткань полностью покрывала всю зону имплантации (рис. 3). Эпителизация раневой поверхности обычно заканчивалась на 40–50-е сут (рис. 4). Воспаление в зоне имплантации возникло в 2 (6 %) случаях и было купировано местным противовоспалительным лечением.

Использование тонкопрофильных имплантатов позволило сократить длительность репаративных процессов практически вдвое по сравнению с пористыми имплантатами (рис. 5). Это позволило избежать воспаления в зоне имплантации в 94 % случаев. Наиболее часто воспалительные осложнения возникали в контрольной группе при использовании пористых имплантатов (50 %). При применении тканевых имплантатов воспаление реципиентной зоны было установлено в 30 %. Учитывая эти данные, можно сделать вывод о большей безопасности в плане воспалительных осложнений тонкопрофильных имплантатов с памятью формы, использовавшихся в основной группе.

При обследовании органа зрения основным симптомом, выявляемым после оперативного лечения в обеих группах, явились диплопия и чувство жжения. В раннем послеоперационном периоде (7 дней) офтальмологические симптомы различной степени выраженности чаще наблюдались в контрольной группе – в 63 % случаев, в основной группе – в 26,6 %. Данные изменения в раннем послеоперационном периоде были связаны с послеоперационным отеком параорбитальной клетчатки и прямо коррелировали с объемом вмешательства. В обеих группах в 100 % случаев диплопия на-

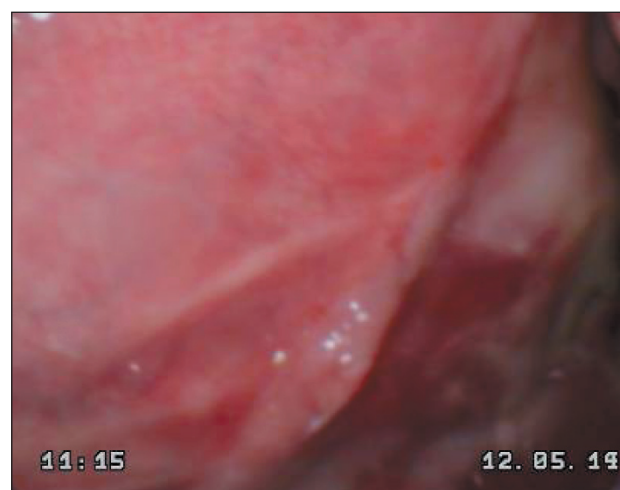


Рис. 4. Эндофотография области эндопротеза на 50-е сут после операции. Полная эпителизация зоны имплантации

Fig. 4. Endoscopic image shows complete epithelialization of the implant area on the 50th day after surgery

блюдалась при отведении глаза кверху и кнаружи. Ощущение жжения обычно проходило к концу 2 нед после операции, причем данные изменения регрессировали одинаково в обеих группах в 100 %. При оценке степени диплопии через 2 нед в контрольной группе она сохранялась в 30 % случаев, в основной группе – в 16 % наблюдений. Изменения подвижности глазного яблока с развитием диплопии в обеих группах были обусловлены смещением имплантатов различной степени и воспалительными изменениями в зоне имплантации. Офтальмологическое обследование через 1 мес после операции выявило нарушение положения глазного яблока в орбите с диплопией у 40 % пациентов контрольной группы, что было связано с длительностью процессов заживления и частыми воспалительными осложнениями в зоне имплантации. Выраженные рубцовые изменения на фоне воспаления позволя-

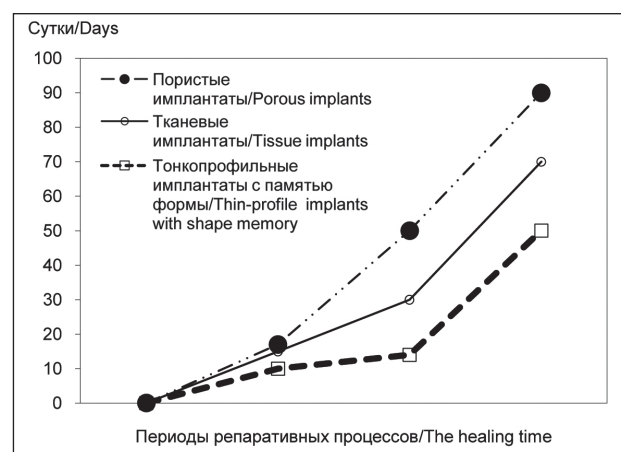


Рис. 5. Сроки заживления послеоперационной раневой поверхности в исследуемой и контрольной группах

Fig. 5. The healing time for a surgical wound in the study and control groups



Рис. 6. Фото пациентки до хирургического вмешательства и через 3 мес после операции

Fig. 6. Photo of the patient before surgery and 3 months after surgery

ли устранить данные изменения с применением корригирующих вмешательств. К окончанию 3 мес после операции в контрольной группе диплопия той или иной выраженности сохранялась в 30 % случаев. В основной группе через 1 мес после операции диплопия наблюдалась в 13 %, через 3 мес – в 6 % случаев.

Изменения характера зрения имела прямую взаимосвязь со смещением глазного яблока

вследствие дислокации импланта или наличия воспалительных явлений. При суммарном смещении глазного яблока до 2 мм сохраняется большая вероятность сохранения бинокулярного зрения либо короткие сроки его восстановления. При смещении от 3 до 6 мм вероятность сохранения бинокулярного зрения уменьшается от 50 % к 0 соответственно, при дислокации более 7 мм вероятность развития бинокулярного зрения равна 0.

Заключение

Хирургическая реабилитация с восполнением стенок глазницы тонкопрофильными имплантатами из никелида титана с памятью формы позволяет сократить длительность оперативного вмешательства, повысить прецизионность процесса восстановления резецированных стенок орбиты. Структура имплантата позволяет восстанавливать большие дефекты лицевого скелета без угрозы смещения эндопротеза. Особенности архитектоники рамочных имплантатов не препятствуют прорастанию тканей реципиентной зоны, что сокращает сроки течения раневых процессов и препятствует развитию воспаления. Методика позволяет адекватно восстанавливать естественное положение и функцию глаза (рис. 6).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Минкин А.У. Комплексная диагностика и лечение предраковых заболеваний и злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и придаточных пазух. Архангельск, 2011. 255 с. [Minkin A.U. Comprehensive diagnosis and treatment of precancerous diseases and malignant tumors of the upper jaw, nasal cavity and paranasal sinuses. Arkhangelsk, 2011. 255 p. (in Russian)].
2. Новиков В.А., Штин В.И., Фролова И.Г., Трухачёва Н.Г., Шилова О.Г., Никитчук А.В., Кучерова Т.Я., Молчанов Н.А. Современные подходы к лечению и реабилитации больных опухолями придаточных пазух носа с применением никелида титана и компьютерных технологий. Сибирский онкологический журнал. 2007; 2: 63–68. [Novikov V.A., Shtin V.I., Frolova I.G., Trukhacheva N.G., Shilova O.G., Nikitchuk A.V., Kucheroval T.Ya., Molchanov N.A. Novel approaches to treatment and rehabilitation of patients with cancer of nasal accessory sinuses using Titanium Nickelid and computer-bases technologies. Siberian Journal of Oncology. 2007; 2: 63–68. (in Russian)].
3. Медведев Ю.А., Шаманаева Л.С., Петрук П.С., Ян Сунь, Соловьева А.А. Применение имплантатов из тканевого никелида титана для реконструкции нижней стенки глазницы. Стоматология. 2014; 3: 35–38. [Medvedev Yu.A., Shamanaeva L.S., Petruk P.S., Yang Sun, Solovieva A.A. Nickelid titanium mesh for orbital floor reconstruction. Stomatology. 2014; 3: 35–38. (in Russian)].
4. Медведев Ю.А., Шаманаева Л.С., Шаманаев С.В., Поляков К.А., Петрук П.С. Эндопротезирование нижней стенки глазницы. Голова и шея. 2017; 1: 18–22. [Medvedev Yu.A., Shamanaeva L.S., Shamanaev S.V., Polyakov K.A., Petruk P.S. Endoprosthesis of lower orbital wall. Head and Neck. 2017; 1: 18–22. (in Russian)].
5. Bhattacharyya N. Survival and staging characteristics for non-squamous cell malignancies of the maxillary sinus. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 Mar; 129(3): 334–7. doi: 10.1001/archotol.129.3.334.
6. Hausamen J.E. The scientific development of maxillofacial surgery in the 20-th century and an outlook into the future. J. Craniomaxillofacial Surg. 2001; 29(1): 2–21.
7. Jones N.F., Hardesty R.A., Swartz W.M., Ramasastry S.S., Hecker F.R., Newton E.D. Extensive and complex defects of the scalp, middle third of the face, and palate: the role of microsurgical reconstruction. Plast Reconstr Surg. 1988 Dec; 82(6): 937–52. doi: 10.1097/00006534-198812000-00001.
8. Nishino H., Ichimura K., Tanaka H., Ishikawa K., Abe K., Fujisawa Y., Shinozaki T. Results of orbital preservation for advanced malignant maxillary sinus tumors. Laryngoscope. 2003 Jun; 113(6): 1064–9. doi: 10.1097/00005537-200306000-00028.
9. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 1997. 460 с. [Paches A.I. Tumors of the head and neck. Moscow, 1997. 460 p. (in Russian)].
10. Решетов И.В., Кравцов С.А., Маторин О.В., Поляков А.П. Пластические операции при лечении злокачественных опухолей верхней челюсти и орбиты с использованием костно-мышечных лоскутов с включением ребра. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 1998; 3: 42–43. [Reshetov I.V., Kravtsov S.A., Matorin O.V., Polyakov A.P. Plastic surgery in the treatment of malignant tumors of the upper jaw and orbit using musculoskeletal flaps with the inclusion of the rib. Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. 1998; 3: 42–43. (in Russian)].
11. Kaercher T., Buchholz P., Kimmich F. Treatment of patients with keratoconjunctivitis sicca with Optive: results of a multicenter, open-label observational study in Germany. Clin Ophthalmol. 2009; 3: 33–9.
12. König F. Technick ausgedehnter oberkiefercarcinoma. Arch Klin Chir. 1900. 775 p.
13. Чеботарев С.Я., Мирзаян Г.Р., Белов И.Ю., Примак Н.А., Гуляев Д.А. Устранение дефектов основания черепа и средней зоны лица после хирургического лечения распространенных краниомаксиллярных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15(4): 62–69. [Chebotarev S.Ya., Mirzayan G.R., Belov I.Yu., Primak N.A., Gulyaev D.A. Correction the skull base and midface defects after surgical treatment of the widespread cranio-maxillary tumors. Siberian Journal of Oncology. 2016; 15(4): 62–69. (in Russian)].
14. Чуйков М., Матякин Е.Г., Азизян Р.И., Ахундов А.А., Мудунов А.М., Подвязников О., Федотов Н.Н., Чучков М.В., Агапов В.В. Ортопедическая реабилитация онкологических больных с дефектами верхней челюсти. Современная онкология. 2006; 8(3): 28–34. [Chuiikov M., Matyakin E.G., Azizyan R.I., Akhundov A.A., Mudunov A.M., Podvyaznikov O., Fedotov N.N., Chuchkov M.V., Agapov V.V. Orthopedic rehabilitation of cancer patients with upper jaw defects. Modern Oncology. 2006; 8(3): 28–34. (in Russian)].
15. Giri P.S., Paddy E.K., Garter L.S., Krishnan L., Smalley S.S., Evans R.G. Optimum management of advanced squamous cell carcinoma of the maxillary sinus. Int J Rad Oncol Biol Phys. 1990; 19: 242.
16. Андреев В.Г., Барышев В.В., Деметьев А.В. Одномоментная функциональная пластика нижней стенки орбиты после удаления опухоли верхней челюсти. Сибирский онкологический журнал. 2010; 4: 43–46. [Andreev V.G., Baryshev V.V., Demytyev A.V. Single-stage

functional reconstruction of lower wall of the orbit after maxillary tumor removal. *Siberian Journal of Oncology*. 2010; 4: 43–46. (in Russian)].

17. Барышев В.В., Андреев В.Г. Метод одномоментной функциональной реконструкции нижней стенки глазницы. *Российская оториноларингология*. 2011; 2(51): 38–40. [Baryshev V.V., Andreev V.G. The method of single-stage reconstruction of lower wall of the orbit. *Russian Otorhinolaryngology*. 2011; 2(51): 38–40. (in Russian)].

18. Бельченко В.А., Рыбальченко Г.Н., Бараниук И.С. Клинико-анатомическое обоснование использования трансантрального оперативного доступа при переломах нижней стенки глазницы. Часть II. *Стоматология*. 2014; 93(3): 23–27. [Belchenko V.A., Rybalchenko G.N., Baraniuk I.S. Clinical and anatomical rationale for transantral approach in orbital floor fractures. Part II. *Stomatology*. 2014; 93(3): 23–27. (in Russian)].

19. Бернадский Ю.И. Травматология и восстановительная хирургия черепа и челюстно-лицевой области. М., 1999. 456 с. [Bernadsky Yu.I. *Traumatology and reconstructive surgery of the cranio-maxillofacial area*. Moscow, 1999. 456 p. (in Russian)].

20. Груша О.В., Груша Я.О. 500 пластик орбиты: анализ осложнений. *Вестник офтальмологии*. 2006; 1: 22–24. [Grusha O.V., Grusha Ya.O. 500 plastic of the orbit: an analysis of complications. *Bulletin of Ophthalmology*. 2006; 1: 22–24. (in Russian)].

21. Rootman J., Stewart P., Goldberg R.A. Orbital surgery: A conceptual approach. Plymouth: Lippencott-Raven Publ., 1996. 394 p.

22. Медведев Ю.А., Петрук П.С., Шаманаева Л.С., Волкова В.А., Давидов А.Р. Применение катетера Фолея при проведении реконструктивно-восстановительных операций на средней зоне лицевого черепа. *Стоматология*. 2016; 3: 31–37. [Medvedev Yu.A., Petruk P.S., Shamanaeva L.S., Volkova V.A., Davidov A.R. The use of Foley catheter in reconstructive procedures involving the middle third of the facial skeleton. *Stomatology*. 2016; 95(3): 31–37. (in Russian)]. doi: 10.17116/stomat201695331-37

23. Joseph J.M., Glavas I.P. Orbital fractures: a review. *Clin Ophthalmol*. 2011 Jan 12; 5: 95–100. doi: 10.2147/OPTH.S14972.

24. Филатова И.А., Тишкова А.П., Берай М.З., Полякова Л.Я., Тхелидзе Н.Р. Компьютерная томография в диагностике и определе-

нии тактики лечения у пациентов с посттравматической патологией глаза и орбиты. *Вестник офтальмологии*. 2005. 6: 9–14. [Filatova I.A., Tishkova A.P., Beraia M.Z., Poliakova L.Ia., Tkheidze N.R. Computed tomography in diagnosing and determining treatment policy in patients with posttraumatic pathology of the eye and orbit. *Bulletin of Ophthalmology*. 2005. 6: 9–14. (in Russian)].

25. Штин В.И. Способ восстановления стенок орбиты после операций по поводу местнораспространенных опухолей полости носа и придаточных пазух. *Сибирский онкологический журнал*. 2007; Прил. № 2: 130–131. [Shtin V.I. A method of restoring the walls of the orbit after operations for locally advanced tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Siberian Journal of Oncology*. 2007; Suppl. 2: 130–131. (in Russian)].

26. Marsh J.L., Vannier M.W., Stevens W.G., Warren J.O., Gayou D., Dye D.M. Computerized imaging for soft tissue and osseous reconstruction in the head and neck. *Clin Plast Surg*. 1985 Apr; 12(2): 279–91.

27. Шалумов А.З., Левченко О.В., Шарифуллин Ф.А., Насибуллин А.М., Булычева Е.Г., Крылов В.В. Рентгеновская компьютерная томография челюстно-лицевых повреждений, сочетанных с черепно-мозговой травмой. *Нейрохирургия*. 2009; 4: 42–49. [Shalumov A.Z., Levchenko O.V., Sharifullin F.A., Nasibullin A.M., Bulychева E.G., Krylov V.V. X-ray computed tomography of maxillofacial injuries associated with traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2009; 4: 42–49. (in Russian)].

28. Соколов Н.Н. Непосредственная эпителизация полости рта после резекции верхней челюсти. *Новый хирургический архив*. 1969; 43: 321–327. [Sokolov N.N. Immediate epithelialization of the oral cavity after resection of the upper jaw. *New Surgery Archive*. 1969; 43: 321–327. (in Russian)].

29. Чойнзонов Е.Л., Балацкая Е.Л., Кицманюк З.Д., Дубский С.В. Реабилитация больных опухолями головы и шеи. Томск, 2003. 296 с. [Choyzonov E.L., Balatskaya E.L., Kitsmanyuk Z.D., Dubskiy S.V. Rehabilitation of patients with head and neck tumors. Tomsk, 2003. 296 p. (in Russian)].

Поступила/Received 03.11.2020
Принята в печать/Accepted 18.01.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Штин Валентин Игоревич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8094-8995. AuthorID (РИНЦ): 557926. Author ID (Scopus): 57046090900. ORCID: 0000-0002-2774-6916.

Новиков Валерий Александрович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9350-3617. ORCID: 0000-0003-0364-0831. Researcher ID (WOS): D-9057-2012. Author ID (Scopus): 7402005343.

Чойнзонов Евгений Лхаматирович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

Шилова Ольга Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии, филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей (г. Новокузнецк, Россия). SPIN-код: 1423-4364. AuthorID (РИНЦ): 591052. ORCID: 0000-0001-5390-2815.

Никитчук Александр Владимирович, врач-офтальмолог, заместитель главного врача по медицинской части, ОГАУЗ «Политклиника № 4» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9460-9903. ORCID: 0000-0003-0242-7465.

Фролова Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9800-9777. AuthorID (РИНЦ): 463121. ORCID: 0000-0001-5227-006X. Author ID (Scopus): 700641170. Researcher ID (WOS): C-8212-2012.

Суркова Полина Валериевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3647-5354. Researcher ID (WOS): C-8976-2012. ORCID: 0000-0001-6845-6037.

Кулбакин Денис Евгеньевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: kulbakin_d@mail.ru. SPIN-код: 3898-9456. AuthorID (РИНЦ): 557916. Researcher ID (WOS): D-1151-2012.

ВКЛАД АВТОРОВ

Штин Валентин Игоревич: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, статистический анализ, написание рукописи.

Новиков Валерий Александрович: разработка концепции научной работы, сбор данных, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шилова Ольга Геннадиевна: сбор и обработка данных.

Никитчук Александр Владимирович: сбор и обработка данных, статистический анализ.

Фролова Ирина Георгиевна: разработка концепции научной работы, сбор данных, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Суркова Полина Валериевна: сбор и обработка данных.

Кульбакин Денис Евгеньевич: сбор данных.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Valentin I. Shtin, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57046090900. ORCID: 0000-0002-2774-6916.

Valery A. Novikov, MD, DSc, Leading Research Scientist, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0364-0831. Researcher ID (WOS): D-9057-2012. Author ID (Scopus): 7402005343.

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

Olga G. Shilova, MD, DSc, Professor, Department of Ophthalmology, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors Ministry of Health of the Russian Federation (Novokuznetsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5390-2815.

Alexander V. Nikitchuk, MD, Ophthalmologist, Deputy Chief Physician, Polyclinic No. 4 (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0242-7465.

Irina G. Frolova, MD, DSc, Professor, Head of the Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5227-006X. Author ID (Scopus): 700641170. Researcher ID (WOS): C-8212-2012.

Polina V. Surkova, MD, PhD, Researcher, Department of Radiation Diagnostics, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8976-2012. ORCID: 0000-0001-6845-6037.

Denis E. Kulbakin, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-1151-2012.

AUTHOR CONTRIBUTION

Valentin I. Shtin: study conception, data collection, statistical analysis, writing of the manuscript.

Valery A. Novikov: study conception, data collection, study analysis, critical revision with valuable intellectual contribution.

Evgeny L. Choyazonov: study conception, study analysis, critical revision with valuable intellectual contribution.

Olga G. Shilova: data collection and analysis.

Alexander V. Nikitchuk: data collection, statistical analysis.

Irina G. Frolova: study conception, study analysis, critical revision with valuable intellectual contribution.

Polina V. Surkova: data collection and analysis.

Denis E. Kulbakin: data collection.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Исаргапов Р.М., Воздвиженский М.О., Горбачев А.Л.* Влияние факторов риска прогрессирования на результаты лечения больных раком предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 48–55. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-48-55

For citation: *Isargapov R.M., Vozdvizhensky M.O., Gorbachev A.L.* Influence of risk factors for disease progression on treatment results in patients with prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 48–55. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-48-55

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Р.М. Исаргапов^{1,2}, М.О. Воздвиженский^{1,2}, А.Л. Горбачев²

Самарский областной клинический онкологический диспансер, г. Самара, Россия¹
Россия, 443031, г. Самара, ул. Солнечная, 50. E-mail: ruslan.isargapov@yandex.ru¹
Медицинский университет Реавиз, г. Самара, Россия²
Россия, 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, 227²

Аннотация

Цель исследования – оптимизация лечения больных раком предстательной железы группы высокого риска прогрессирования с помощью количественной оценки факторов риска и метода лечения. **Материал и методы.** Проведен анализ непосредственных результатов у 107 больных раком предстательной железы III стадии (pT3a-bN0M0G2–4), проходивших лечение в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере в 2010–12 гг. Сформировано 2 группы пациентов в зависимости от метода лечения: хирургическое лечение в монорежиме и с адъювантной лучевой терапией. Все пациенты относились к группе высокого риска прогрессирования по классификации D'Amico. У 64 пациентов выявлен 1 фактор риска, у 37 – 2 фактора риска, у 6 пациентов – 3 фактора риска. Данные подгруппы были анализированы по таким отдаленным показателям, как общая выживаемость, канцер-специфическая выживаемость, безрецидивная выживаемость. **Результаты.** При наличии одного и двух факторов общая, безрецидивная и канцер-специфическая выживаемости статистически выше, чем в группе пациентов с 3 факторами риска во всей когорте ($p < 0,05$). В сравнении в подгруппах при наличии одного, двух и трех факторов риска показателей общей и канцер-специфической выживаемости значимой разницы не выявлено ($p > 0,05$). Показатели безрецидивной выживаемости при наличии одного фактора статистически не различаются ($p = 0,920$). При наличии двух и трех факторов безрецидивная выживаемость значимо выше в группе хирургического лечения с адъювантной лучевой терапией ($p = 0,049$, $p = 0,025$). **Заключение.** Наличие трех факторов риска значимо повышало вероятность неблагоприятного прогноза. Адъювантная лучевая терапия улучшает показатели выживаемости.

Ключевые слова: рак предстательной железы, адъювантная лучевая терапия, безрецидивная выживаемость, канцер-специфическая выживаемость.

INFLUENCE OF RISK FACTORS FOR DISEASE PROGRESSION ON TREATMENT RESULTS IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

R.M. Isargapov^{1,2}, M.O. Vozdvizhensky^{1,2}, A.L. Gorbachev²

Samara Regional Clinical Oncology, Samara, Russia¹
50, Solnechnaya Street, 443031, Samara, Russia.
E-mail: ruslan.isargapov@yandex.ru¹
Reaviz Medical University, Samara, Russia²
227, Chapaevskaya Street, 443001, Samara, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to optimize treatment of patients with prostate cancer at high risk of disease progression using a quantitative assessment of risk factors and the treatment method. **Material and Methods.** Immediate outcomes were analyzed in 107 patients with pT3a-bN0M0G2–4 prostate cancer, who were treated in Samara Regional Clinical Oncological Dispensary between 2010 and 2012. All patients were divided into 2 groups. Group I patients underwent surgery alone and group II patients underwent surgery followed by radiation therapy. All patients were at high risk of disease progression according to the D'Amico classification. Only one risk factor was identified in 64 patients, two risk factors in 37 patients, and three risk factors in 6 cases. The overall survival, cancer-specific survival and disease-free survival were analyzed. **Results.** In cases with one and two risk factors, the overall, disease-free and cancer-specific survival rates were statistically higher than in cases with three risk factors in the entire cohort ($p < 0.05$). In the subgroups with one, two, and three risk factors, there were no statistically significant differences in overall and cancer-specific survival rates ($p > 0.05$). Disease-free survival rates in the presence of one factor were not statistically different ($p = 0.920$). In the presence of two and three factors, the relapse-free survival rates were statistically higher in group II patients (surgical with adjuvant radiation therapy, $p = 0.049$, $p = 0.025$). **Conclusion.** The presence of three risk factors significantly increased the likelihood of a poor prognosis compared with one or two factors. Adjuvant radiation therapy improved survival rates in prostate cancer patients.

Key words: prostate cancer, adjuvant radiation therapy, disease-free survival, cancer-specific survival.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин во всем мире, занимая второе место после рака легких [1]. В Российской Федерации в структуре онкологической заболеваемости РПЖ также занимает 2-е место, в 2018 г. в РФ выявлено 41 577 случаев впервые в жизни установленных диагнозов рак предстательной железы, из них 1165 относится к Самарской области. Клиническая стадия T3 рака предстательной железы среди всех впервые выявленных случаев в РФ составляет 21,9 %, в Самарской области – 18,6 % [2]. Больные РПЖ с T3 стадией, согласно классификации D'Amico, относятся к категории высокого риска прогрессирования. В основе данной классификации, предложенной в 1998 г., лежит распределение пациентов по группам риска прогрессирования с учетом уровня ПСА, показателя по шкале Глисона и T-стадии. К группе низкого риска прогрессирования относятся пациенты с уровнем ПСА ≤ 10 нг/мл, Глисон < 6 , клиническая стадия T1–2a; к группе среднего риска с ПСА 10–20 нг/мл или Глисон 7, клиническая стадия T2b; высокого риска – Глисон ≥ 8 или ПСА > 20 нг/мл, клиническая стадия T2c–3a [3]. В практических рекомендациях по лечению РПЖ Российского общества клинической онкологии к группе высокого риска прогрессирования относятся пациенты с клинической стадией T3–4 или Глисон ≥ 8 , или ПСА > 20 нг/мл [4]. Эти три прогностических фактора по сравнению с классификацией, основанной только на T-стадии, демонстрируют ценность с точки зрения прогнозирования клинических исходов [5]. Лечение пациентов с высоким риском прогрессирования включает хирургический и лучевой методы [6, 7].

Цель исследования – провести анализ прогностической значимости клинических, морфологических и лабораторных факторов у больных

раком предстательной железы высокого риска прогрессирования в зависимости от объема противопухолевого лечения.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включено 107 пациентов с диагнозом рак предстательной железы III стадии (pT3a-bN0M0G2–4), проходивших лечение в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере в 2010–12 гг. Всем пациентам проведено обследование, включая КТ органов брюшной полости и малого таза, скинтиграфию костей скелета с целью исключения метастатического процесса. Сформировано 2 группы пациентов в зависимости от метода лечения – хирургическое лечение в объеме радикальной позадилонной простатэктомии с адъювантной лучевой терапией (АЛТ) и без неё. Таким образом, у всех пациентов, включенных в исследование, идентифицирован как минимум один фактор высокого риска прогрессирования по классификации D'Amico. При разделении относительно количества факторов риска прогрессирования у 64 пациентов выявлен 1 фактор (клиническая стадия T3), у 37 больных – 2, у 6 – 3 фактора риска.

Средний возраст пациентов, получавших хирургическое лечение в монорежиме, – 68,95 (63,30–72,10) лет, показатель Глисона – 7,00 (6,00–7,00), уровень ПСА – 13,30 (7,00–21,00) нг/мл. В группе хирургического лечения с адъювантной лучевой терапией средний возраст – 64,00 (59,40–68,20) года, показатель Глисона – 7,00 (6,00–7,00), уровень ПСА – 12,20 (7,40–20,80) нг/мл. Значимые различия в сравниваемых группах выявлены по возрасту ($p = 0,004$), но, учитывая тщательный отбор пациентов для хирургического лечения с оценкой сопутствующей патологии, данный параметр не являлся критерием исключения (табл. 1). При оценке отдаленных результатов проведен анализ

Таблица 1/Table 1

Характеристика групп хирургического лечения с применением адъювантной лучевой терапией и без неё
Characteristics of patient groups with surgery alone and surgery + radiation therapy

Параметр/Parameter	Хирургическое лечение и лучевая терапия/ Surgery + radiation therapy	Хирургическое лечение/ Surgery	Значимость различий/ Significant of difference
Возраст (лет)/ Age (years)	64,00 (59,40–68,20)	68,95 (63,30–72,10)	0,004
Глисон/Glison	7,00 (6,00–7,00)	7,00 (6,00–7,00)	0,752
ПСА исходный, нг/мл/ Baseline PSA, ng/ml	12,20 (7,40–20,80)	13,30 (7,00–21,00)	0,987

Таблица 2/Table 2

Показатели 8-летней общей выживаемости
The 8-year overall survival

Количество факторов риска/ Number of risk factors	Выживаемость/ Survival	SE (стандартная ошибка)/ Standard error
1 фактор/1 factor	0,74	0,06
2 фактора/2 factors	0,86	0,06
3 фактора/3 factors	0,50	0,20

следующих показателей: общая выживаемость, канцер-специфическая выживаемость, безрецидивная выживаемость. Под биохимическим рецидивом понимали постоянное повышение уровня ПСА >0,2 нг/мл в 3 измерениях с интервалом ≥2 нед. Проведено сравнение данных групп с учетом соответствующего количества факторов риска.

Статистический анализ данных выполняли на персональном компьютере с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 25 (США, лицензия № 5725-A54). Описательные статистики представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M ± SD). Использовали критерии

Манна–Уитни–Вилкоксона, χ^2 Пирсона. Анализ времени жизни проводили с помощью построения кривых Каплан–Мейера с их сравнением по лог-ранговому тесту и применения многомерного подхода с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

На первом этапе исследования изучены показатели выживаемости, учитывая количество факторов риска прогрессирования во всей когорте пациентов (n=107). При наличии одного фактора риска прогрессирования 8-летняя общая выживаемость

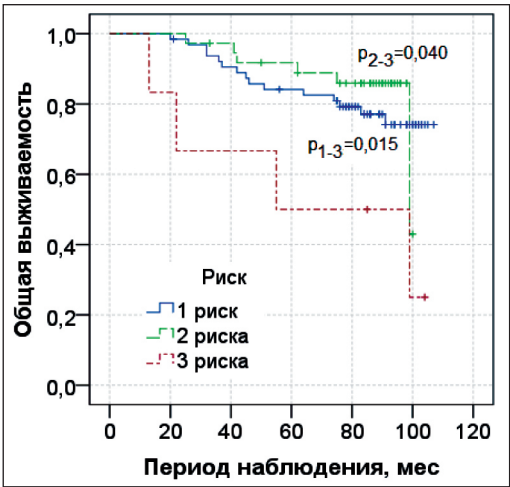


Рис. 1. Показатели 8-летней общей выживаемости по Каплану–Мейеру с лог-ранговым тестом относительно количества факторов риска

Fig. 1. The 8-year overall survival rates according to Kaplan–Meier with a log-rank test relative to the number of risk factors

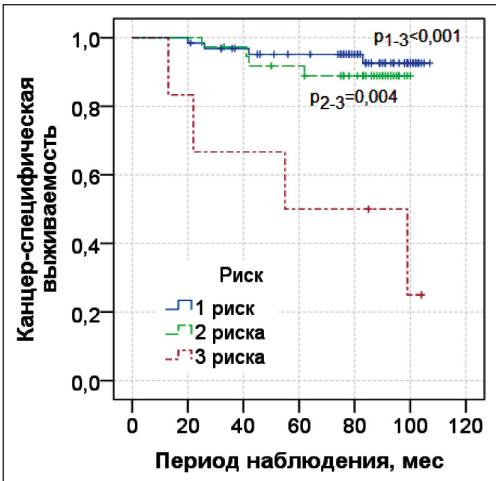


Рис. 2. Показатели 8-летней канцер-специфической выживаемости по Каплану–Мейеру с лог-ранговым тестом относительно количества факторов риска

Fig. 2. The 8-year cancer-specific survival rates according to Kaplan–Meier with a log-rank test relative to the number of risk factors

составила $0,74 \pm 0,06$, при наличии 2 факторов – $0,86 \pm 0,06$, при наличии трех – $0,50 \pm 0,20$ (табл. 2).

По данным лог-рангового теста при наличии одного и двух факторов риска общая выживаемость статистически выше, чем в группе пациентов с тремя факторами риска ($p=0,015$ и $p=0,040$) (рис. 1).

При наличии одного фактора риска прогрессирования 8-летняя канцер-специфическая выживаемость составила $0,93 \pm 0,04$, при наличии двух факторов – $0,89 \pm 0,05$, при наличии трех – $0,50 \pm 0,20$ (табл. 3). По данным лог-рангового теста при наличии одного и двух факторов канцер-специфическая выживаемость статистически выше, чем в группе пациентов с тремя факторами риска ($p=0,001$ и $p=0,004$) (рис. 2).

Показатели 8-летней безрецидивной выживаемости при наличии одного фактора риска прогрессирования составили $0,76 \pm 0,06$, при наличии двух – $0,59 \pm 0,09$, при наличии трех факторов риска медиана наблюдения достигнута на 2-летнем этапе наблюдения (табл. 4). По данным лог-рангового теста при наличии одного и двух факторов безрецидивная выживаемость значимо выше, чем в группе пациентов с тремя факторами риска ($p<0,001$ и $p<0,001$) (рис. 3).

При дальнейшем анализе сравнили различные виды лечения отдельно в группах по 1, 2 или 3 факторам риска. При этом 8-летняя общая выживаемость при хирургическом лечении с АЛТ при наличии одного фактора риска составила $0,79 \pm 0,07$, двух факторов – $0,92 \pm 0,06$, трех факторов – $0,67 \pm 0,27$. При хирургическом лечении в монокреже данный показатель при наличии 1 фактора риска составил $0,68 \pm 0,09$, при наличии двух – $0,73 \pm 0,13$, при наличии 3 факторов – $0,33 \pm 0,27$. По данным лог-рангового теста при наличии

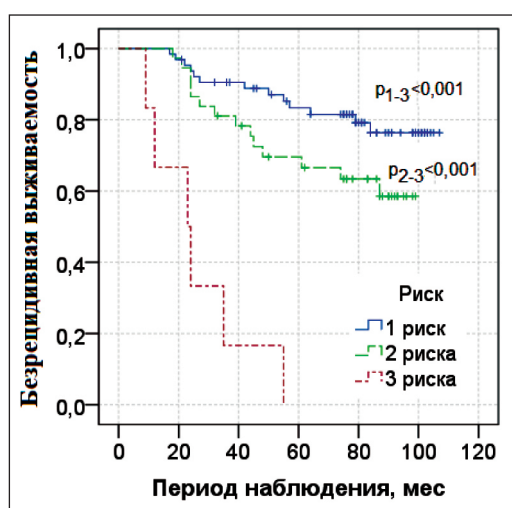


Рис. 3. Показатели 8-летней безрецидивной выживаемости по Каплану–Мейеру с лог-ранговым тестом относительно количества факторов риска

Fig. 3. The 8-year disease-free survival rates according to Kaplan-Meier with a log-rank test relative to the number of risk factors

одного, двух и трех факторов риска при сравнении показателей общей выживаемости значимых различий в группах не выявлено ($p=0,125$, $p=0,128$ и $p=0,302$) (рис. 4).

При хирургическом лечении с АЛТ 8-летняя канцер-специфическая выживаемость при наличии

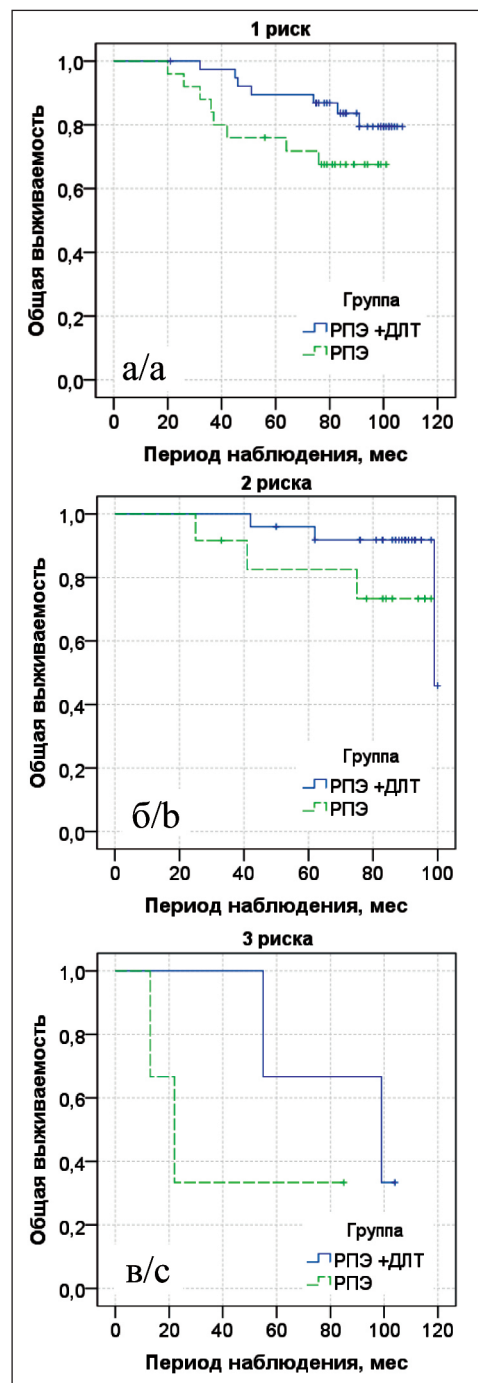


Рис. 4. Показатели 8-летней общей выживаемости по Каплану–Мейеру с лог-ранговым тестом в группах хирургического метода лечения с лучевой терапией (РПЭ + ДЛТ) и без неё (РПЭ): а – 1 фактор риска; б – 2 фактора риска; в – 3 фактора риска

Fig. 4. The 8-year overall survival according to Kaplan-Meier with a log-rank test in the group of patients treated with surgery + radiation therapy and in the group of patients treated with surgery alone: а – 1 risk factor, б – 2 risk factors, с – 3 risk factors

одного фактора риска составила $0,96 \pm 0,04$, двух факторов – $0,92 \pm 0,06$, трех факторов – $0,67 \pm 0,27$. При хирургическом лечении – $0,87 \pm 0,07$; $0,83 \pm 0,11$ и $0,33 \pm 0,27$ соответственно. По данным лог-рангового теста при наличии одного, двух и трех факторов риска значимых различий данного показателя в сравниваемых группах не выявлено ($p=0,092$, $p=0,351$ и $p=0,302$) (рис. 5).

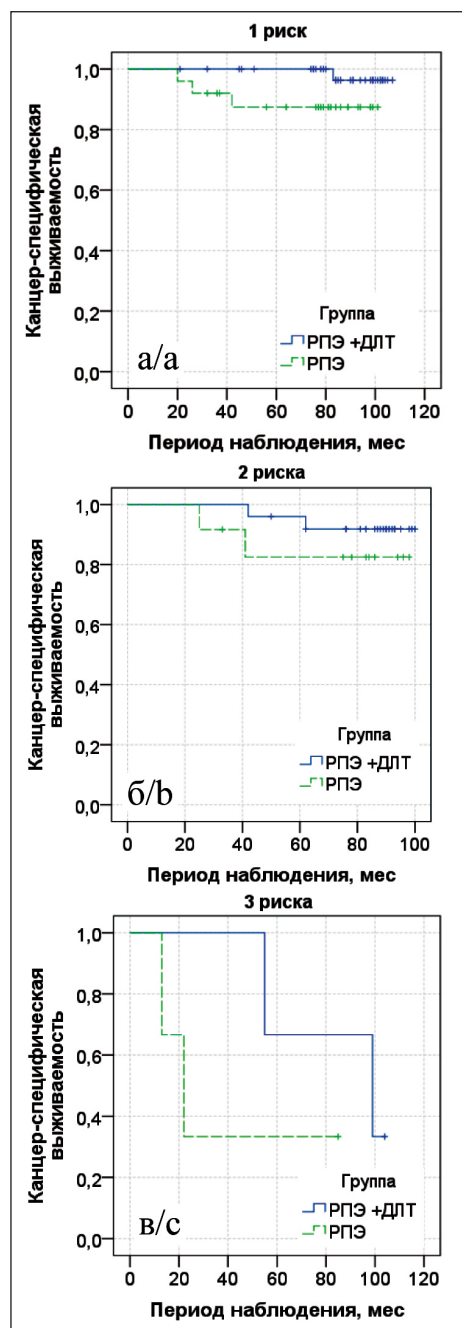


Рис. 5. Показатели 8-летней канцер-специфической выживаемости по Каплану–Мейеру с лог-ранговым тестом в группах хирургического метода лечения с лучевой терапией (РПЭ + ДЛТ) и без неё (РПЭ): а – 1 фактор риска; б – 2 фактора риска; в – 3 фактора риска

Fig. 5. The 8-year cancer-specific survival according to Kaplan-Meier with a log-rank test in the group of patients treated with surgery + radiation therapy and in the group of patients treated with surgery alone: а – 1 risk factor, б – 2 risk factors, в – 3 risk factors

При хирургическом лечении с АЛТ 8-летняя безрецидивная выживаемость при наличии одного фактора риска составила $0,76 \pm 0,08$, двух факторов – $0,72 \pm 0,09$. При хирургическом лечении – $0,78 \pm 0,09$ и $0,21 \pm 0,17$ соответственно. Показатели выживаемости в данных группах достигли медианы наблюдения до наступления 8-го динамического мониторинга. По данным лог-рангового теста при

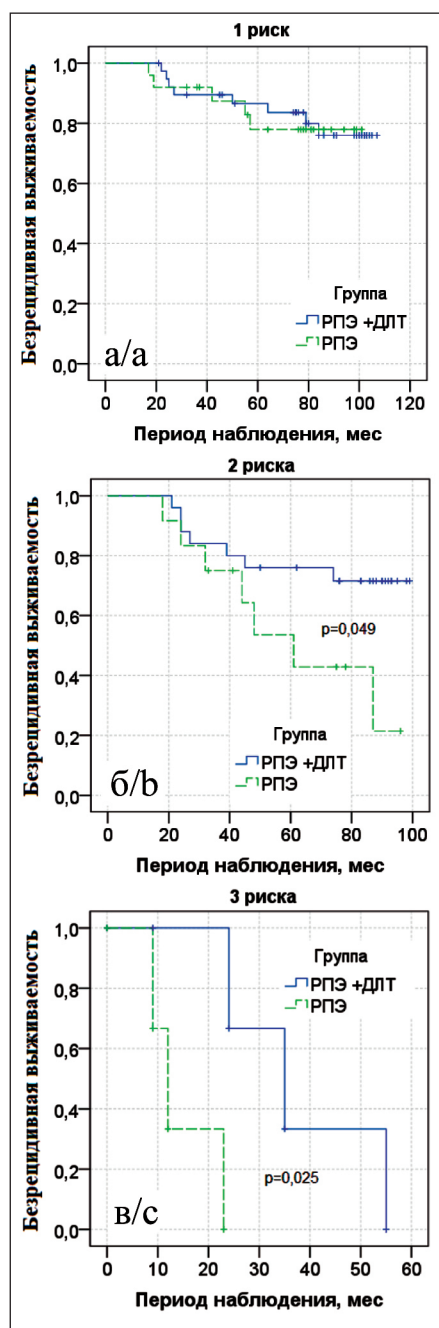


Рис. 6. Показатели 8-летней безрецидивной выживаемости по Каплану–Мейеру с лог-ранговым тестом в группах хирургического метода лечения с лучевой терапией (РПЭ + ДЛТ) и без неё (РПЭ): а – 1 фактор риска; б – 2 фактора риска; в – 3 фактора риска

Fig. 6. The 8-year progression-free survival according to Kaplan-Meier with a log-rank test in the group of patients treated with surgery + radiation therapy and in the group of patients treated with surgery alone: а – 1 risk factor, б – 2 risk factors, в – 3 risk factors

наличии одного фактора риска прогрессирования значимых различий не выявлено ($p=0,920$). При наличии двух и трех факторов показатели безрецидивной выживаемости значимо выше в группе хирургического лечения с АЛТ ($p=0,049$, $p=0,025$) (рис. 6).

Построение и анализ кривых Каплана–Мейера оказались эффективными для сравнения значимости трех факторов риска прогрессирования заболевания. При дальнейшем разделении пациентов в зависимости от числа рисков сравниваемые группы в зависимости от вида лечения оказались маленькими, что снижало статистическую мощность исследования. Поэтому на следующем этапе исследования был применен многомерный подход с помощью модели пропорциональных рисков Кокса.

Двумя независимыми предикторами были число факторов рисков прогрессирования и вид лечения. При сравнении общей выживаемости относительный риск у пациентов с наличием 2 факторов риска по сравнению с больными с наличием 1 фактора составил 0,77 (95 % ДИ 0,30–2,00; $p=0,592$), с наличием 3 факторов риска по сравнению с наличием 1 фактора – 3,89 (95 % ДИ 1,28–11,80; $p=0,016$). Относительный риск при хирургическом лечении с АЛТ по сравнению с радикальной операцией составил 0,39 (95 % ДИ 0,18–0,88; $p=0,024$). При сравнении канцер-специфической выживаемости относительный риск группы пациентов с наличием 2 факторов риска по сравнению с группой больных с наличием 1 фактора составил 1,98 (95% ДИ 0,49–8,02; $p=0,34$), с наличием 3 факторов

Таблица 3/Table 3

Показатели 8-летней канцер-специфической выживаемости
The 8-year cancer-specific survival

Количество факторов риска/ Number of risk factors	Выживаемость/ Survival	SE (стандартная ошибка)/ SE (Standard error)
1 фактор/1 factor	0,93	0,04
2 фактора/2 factors	0,89	0,05
3 фактора/3 factors	0,50	0,20

Таблица 4/Table 4

8-летняя безрецидивная выживаемость
The 8-year disease-free survival

Количество факторов риска/ Number of risk factors	Выживаемость/ Survival	SE (стандартная ошибка)/ SE standard error
1 фактор/1 factor	0,76	0,06
2 фактора/2 factors	0,59	0,09
3 фактора/3 factors	0,00	0,00

Таблица 5/Table 5

Многомерный анализ с помощью модели пропорциональных рисков Кокса
Multivariate analysis using the Cox proportional hazards model

Параметр/ Parameter	Переменные в модели/ Variables in the model	ОР (95% ДИ)/ RR (95% CI)	P
Общая выживаемость/ Overall survival	Количество факторов риска/ Number of risk factors	2 риска vs 1 риск/2 risks vs 1 risk 0,77 (0,30–2,00)	0,592
		3 риска vs 1 риск/3 risks vs 1 risk 3,89 (1,28–11,80)	0,016
	Вид лечения/Treatment	Операция + АЛТ vs Операция/ Surgery + radiation therapy vs Surgery alone 0,39 (0,18–0,88)	0,024
Канцер-специфическая выживаемость/ Cancer-specific survival	Количество факторов риска/ Number of risk factors	2 риска vs 1 риск/ 2 risks vs 1 risk 1,98 (0,49–8,02)	0,340
		3 риска vs 1 риск/ 3 risks vs 1 risk 14,07 (3,48–56,84)	<0,001
	Вид лечения/ Treatment	Операция + АЛТ vs Операция/ Surgery + radiation therapy vs Surgery alone 0,29 (0,09–0,95)	0,041
Безрецидивная выживаемость/ Disease-free survival	Количество факторов риска/ Number of risk factors	2 риска vs 1 риск/ 2 risks vs 1 risk 2,25 (1,05–4,81)	0,038
		3 риска vs 1 риск/ 3 risks vs 1 risk 20,29 (7,00–58,84)	<0,001
	Вид лечения/ Treatment	Операция + АЛТ vs Операция/ Surgery + radiation therapy vs Surgery alone 0,44 (0,22–0,91)	0,026

риска по сравнению с наличием 1 фактора – 14,07 (95 % ДИ 3,48–56,84; $p < 0,001$). Относительный риск для группы хирургического лечения с АЛТ по сравнению с операцией в монорежиме – 0,29 (95 % ДИ 0,09–0,95; $p = 0,041$). При сравнении безрецидивной выживаемости относительный риск у пациентов с наличием 2 факторов риска и у больных с наличием 1 фактора составил 2,25 (95 % ДИ 1,05–4,81; $p = 0,038$), с наличием 3 факторов риска по сравнению с наличием 1 фактора – 20,29 (95 % ДИ 7,00–58,84; $p < 0,001$). Относительный риск для группы хирургического лечения с АЛТ по сравнению с радикальной операцией – 0,44 (95 % ДИ 0,22–0,91; $p = 0,026$) (табл. 5).

Обсуждение

По данным литературы, ряд исследований посвящен теме результатов лечения РПЖ в зависимости от факторов риска прогрессирования. Учитывая вариабельность определения высокого риска, пациентов с локализованной формой рака простаты также относят к данной группы из-за высокого показателя индекса Глиссона или уровня ПСА. Ряд крупных исследований рассматривает роль определенного единственного фактора в прогнозе ухудшения выживаемости. По данным S. Loeb et al. [8], показатель Глиссона ≥ 8 рассматривается как ведущий независимый предиктор безрецидивной выживаемости. В исследовании R. Namada et al. [9] в качестве значимых предикторов биохимического рецидива после хирургическо-

го лечения отмечали плотность ПСА $\geq 0,4$ и долю положительных ядер $\geq 70\%$ в показателе Глиссона. J. Walz et al. [10] сформировали подгруппы, используя 3 фактора риска ($\geq$ T3 стадия, GS ≥ 8 , PSA > 20 нг/мл). Они выявили значительную разницу в показателях безрецидивной выживаемости между пациентами с наличием одного и двух факторов риска прогрессирования. Отличием нашего исследования является именно количественная оценка факторов риска. Наличие двух и трех факторов риска являются значимыми предикторами общей, канцер-специфической и безрецидивной выживаемости ($p < 0,05$).

Заключение

Количество факторов риска прогрессирования является важным независимым предиктором отдаленных результатов лечения рака предстательной железы. Наличие трех факторов риска значимо повышало вероятность неблагоприятного прогноза по сравнению с одним фактором риска (общая выживаемость – $p = 0,015$, канцер-специфическая выживаемость – $p < 0,001$, безрецидивная выживаемость – $p < 0,001$) и двух факторов (общая выживаемость – $p = 0,040$, канцер-специфическая выживаемость – $p < 0,001$, безрецидивная выживаемость – $p = 0,004$). Применение адъювантной лучевой терапии снижало риски прогрессирования (общая выживаемость – $p = 0,024$, канцер-специфическая выживаемость – $p < 0,041$, безрецидивная выживаемость – $p < 0,026$).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019; 256 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2018 (Morbidity and Mortality). Moscow, 2019. 256 p. (in Russian)].
3. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B., Schultz D., Blank K., Broderick G.A., Tomaszewski J.E., Renshaw A.A., Kaplan I., Beard C.J., Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16; 280(11): 969–74. doi: 10.1001/jama.280.11.969.
4. RosOncoWeb. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии [Internet]. URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018> (cited 30.06.2020). [RosOncoWeb. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology. [Internet]. URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018> (cited 30.06.2020). (in Russian)].
5. Roach M. 3rd, Weinberg V., Sandler H., Thompson I. Staging for prostate cancer: time to incorporate pretreatment prostate-specific antigen

and Gleason score? *Cancer*. 2007 Jan 15; 109(2): 213–20. doi: 10.1002/cncr.22403.

6. Potters L., Klein E.A., Kattan M.W., Reddy C.A., Ciezki J.P., Reuther A.M., Kupelian P.A. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol*. 2004 Apr; 71(1): 29–33. doi: 10.1016/j.radonc.2003.12.011.
7. Cooperberg M.R., Cowan J., Broering J.M., Carroll P.R. High-risk prostate cancer in the United States, 1990–2007. *World J Urol*. 2008 Jun; 26(3): 211–8. doi: 10.1007/s00345-008-0250-7.
8. Loeb S., Schaeffer E.M., Trock B.J., Epstein J.I., Humphreys E.B., Walsh P.C. What are the outcomes of radical prostatectomy for high-risk prostate cancer? *Urology*. 2010 Sep; 76(3): 710–4. doi: 10.1016/j.urolgy.2009.09.014.
9. Namada R., Nakashima J., Ohori M., Ohno Y., Komori O., Yoshioaka K., Tachibana M. Preoperative predictive factors and further risk stratification of biochemical recurrence in clinically localized high-risk prostate cancer. *Int J Clin Oncol*. 2016 Jun; 21(3): 595–600. doi: 10.1007/s10147-015-0923-3.
10. Walz J., Joniau S., Chun F.K., Isbarn H., Jeldres C., Yossepowitch O., Chao-Yu H., Klein E.A., Scardino P.T., Reuther A., Poppel H.V., Graefen M., Huland H., Karakiewicz P.I. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2011 Mar; 107(5): 765–770. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09594.x.

Поступила/Received 30.06.2020

Принята в печать/Accepted 29.07.2020

СВЕДЕНИЯ О АВТОРАХ

Исарганов Руслан Маликович, врач-онколог, онкоурологическое отделение, Самарский областной клинический онкологический диспансер; аспирант, Медицинский университет Реавиз (г. Самара, Россия). SPIN-код: 9398-8643.

Воздвиженский Михаил Олегович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе, Самарский областной клинический онкологический диспансер, Медицинский университет Реавиз (г. Самара, Россия). SPIN-код: 9374-1183.

Горбачев Андрей Львович, кандидат медицинских наук, заведующий онкоурологическим отделением, Самарский областной клинический онкологический диспансер (г. Самара, Россия). SPIN-код: 7992-4771.

ВКЛАД АВТОРОВ

Исарганов Руслан Маликович: разработка концепции научной работы, статистическая обработка данных, составление черновика рукописи.

Воздвиженский Михаил Олегович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Горбачев Андрей Львович: 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

Ruslan M. Isargapov, MD, Oncologist, Urologic Oncology Department; postgraduate, REAVIZ Medical University, Samara Regional Clinical Cancer Center (Samara, Russia).

Mikhail O. Vozdvizhensky, MD, DSc, Deputy Chief Physician, Samara Regional Clinical Cancer Center, REAVIZ Medical University (Samara, Russia).

Andrey L. Gorbachev, MD, PhD, Head of Urologic Oncology Department, Samara Regional Clinical Cancer Center (Samara, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Ruslan M. Isargapov: study conception, statistical data analysis, drafting of the manuscript

Mikhail O. Vozdvizhensky: final approval of the manuscript, critical revision for important intellectual content.

Andrey L. Gorbachev: final approval of the manuscript, critical revision for important intellectual content.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-56-66

УДК: 616-006.04-091.811-08+615.849.12+612.085.2

Для цитирования: Каныгин В.В., Касатова А.И., Разумов И.А., Завьялов Е.Л., Кичигин А.И., Мухамадияров Р.А., Таскаев С.Ю. Оценка эффективности воздействия бор-нейтронозахватной терапии на различные опухолевые и нормальную клеточные культуры. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 56–66. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-56-66

For citation: Kanygin V.V., Kasatova A.I., Razumov I.A., Zavjalov E.L., Kichigin A.I., Mukhamadiyarov R.A., Taskaev S. Yu. Assessment of the effect of boron neutron capture therapy on tumor cell lines and primary embryonic cell culture. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 56–66. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-56-66

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ НА РАЗЛИЧНЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ И НОРМАЛЬНУЮ КЛЕТОЧНЫЕ КУЛЬТУРЫ

В.В. Каныгин¹, А.И. Касатова^{1,2}, И.А. Разумов^{1,3}, Е.Л. Завьялов^{1,3},
А.И. Кичигин¹, Р.А. Мухамадияров^{1,4}, С.Ю. Таскаев^{1,2}

ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»,
г. Новосибирск, Россия¹

Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2. E-mail: yarullinaai@yahoo.com¹

ФГБНУ «Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера» СО РАН, г. Новосибирск, Россия²

Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. академика Лаврентьева, 11²

ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики» СО РАН, г. Новосибирск, Россия³

Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, 10³

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
г. Кемерово, Россия⁴

Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6⁴

Аннотация

Введение. В Институте ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН был сконструирован источник нейтронов ускорительного типа с параметрами потока, позволяющими проводить эксперименты по бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ). В основе БНЗТ лежит микроядерная реакция внутри клетки, возникающая в результате поглощения нейтрона стабильным изотопом ^{10}B . **Целью исследования** явилось определение влияния БНЗТ на опухолевые клеточные линии и на первично-перевиваемую эмбриональную линию с использованием борфенилаланина (BPA), боркаптата (BSH) и липосомального боркаптата в качестве препаратов бора. **Материал и методы.** Клеточные культуры человека: глиобластома (U87), колоректальная аденокарцинома человека (SW-620), меланома человека (SK-Mel28) и первичная эмбриональная клеточная линия были облучены потоком нейтронов в присутствии препаратов бора с концентрацией ^{10}B 40 мкг/мл. **Результаты.** Ранних цитотоксических эффектов облучения (через 2–4 ч) в отношении всех 4 линий клеток при окрашивании трипановым синим обнаружено не было. По данным МТТ и клоногенного тестов наиболее выраженное снижение выживаемости после БНЗТ было отмечено для линий SW-620 и U87 вне зависимости от используемого препарата доставки бора. Для линии SK-Mel28 наилучший цитотоксический эффект был достигнут при облучении с липосомальным боркаптатом. Для первично-перевиваемой эмбриональной линии была выявлена высокая токсичность при проведении БНЗТ с препаратами борфенилаланина и боркаптата. **Выводы.** Анализ полученных данных указывает на эффективность воздействия БНЗТ, проводимой на источнике нейтронов ускорительного типа ИЯФ СО РАН, на опухолевые линии глиобластомы, колоректальной аденокарциномы и меланомы при использовании препаратов борфенилаланин, боркапнат и липосомальный боркапнат.

Ключевые слова: бор-нейтронозахватная терапия, ускорительный источник эпителиальных нейтронов, борфенилаланин, боркапнат, липосомы, клеточные линии.

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY ON TUMOR CELL LINES AND PRIMARY EMBRYONIC CELL CULTURE

V.V. Kanygin¹, A.I. Kasatova^{1,2}, I.A. Razumov^{1,3}, E.L. Zavjalov^{1,3}, A.I. Kichigin¹, R.A. Mukhamadiyarov^{1,4}, S.Yu. Taskaev^{1,2}

Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia¹

2, Pirogov Street, 630090, Novosibirsk, Russia. E-mail: yarullinaai@yahoo.com¹

Budker Institute of Nuclear Physics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia²

11, Lavrentiev ave., 630090, Novosibirsk, Russia²

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia³

10, Lavrentiev ave., 630090, Novosibirsk, Russia³

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia⁴

6, Sosnovy ave., 650002, Kemerovo, Russia⁴

Abstract

Introduction. Boron neutron capture therapy (BNCT) is a promising method for treating tumors, in particular, infiltrative malignant tumors, due to the selective destruction of tumor cells without damaging the surrounding normal tissues. This type of therapy is based on nuclear reaction of neutron capture by stable ^{10}B isotope. For the successful implementation of BNCT, boron delivery drugs that must be selectively accumulated in malignant cells in a sufficient amount, and a neutron source with the energy required for the neutron capture reaction are needed. At the Budker Institute of Nuclear Physics, the accelerator-based neutron source was designed with flux parameters allowing studies on BNCT to be conducted. **Objective:** to assess the effect of BNCT on tumor and normal cell lines using borphenylalanine (BPA), borcaptate (BSH) and liposomal borcaptat as boron delivery drugs. **Materials and Methods.** Human cell cultures: glioblastoma (U87), colorectal human adenocarcinoma (SW-620), human melanoma (SK-Mel28) and primary embryonic cell lines were irradiated with a neutron flux at the presence of BPA, BSH and liposomal BSH with a concentration of ^{10}B 40 $\mu\text{g/ml}$. The short-term cytotoxic effect of irradiation was evaluated using trypan blue. Cell survival 96 hours after irradiation was determined using MTT test, and survival fraction was evaluated using the clonogenic test. **Results.** Early cytotoxic effects of irradiation were not observed for all 4 cell lines. According to MTT and clonogenic tests, the most pronounced effect of BNCT was noticed for SW-620 and U87 lines, regardless of boron delivery drug used. For SK-Mel28 line, the best effect was achieved after irradiation with liposomal borcaptate. For the primary transplanted embryonic line, high toxicity was revealed when BNCT was performed with borphenylalanine and borcaptate. **Conclusion.** The data obtained indicate that the accelerator-based BNCT using boron delivery drugs, such as borphenylalanine, borcaptate and liposomal borcaptat, has a positive effect on tumor lines of glioblastoma, colorectal adenocarcinoma and melanoma.

Key words: boron neutron capture therapy, accelerator-based neutron source, boronophenylalanine, sodium borocaptate, liposomes, cell lines, trypan blue staining, MTT test, clonogenic test.

Введение

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) – перспективная методика лечения злокачественных опухолей за счет избирательного уничтожения опухолевых клеток без повреждения окружающих нормальных тканей. В основе данного вида терапии лежит ядерная реакция поглощения нейтрона стабильным изотопом ^{10}B , в результате чего возникают альфа-частица (^4He) и ядро лития (^7Li), которые обладают высоким темпом торможения и малой длиной пробега, что в 93 % случаев сопровождается выделением γ -кванта. Таким образом, основное повреждающее действие реакции не превышает диаметра одной клетки и делает БНЗТ потенциально идеальным способом таргетного поражения опухоли. Для успешной реализации

метода БНЗТ нужны препараты бора, которые будут селективно накапливаться в новообразовании в достаточном количестве, и источник, обеспечивающий генерацию нейтронов с энергией, необходимой для бор-нейтронозахватной реакции [1].

Большинство клинических исследований было проведено на ядерных реакторах, однако их использование для лечения пациентов по многим причинам было приостановлено, но в первую очередь это связано с недоступностью этих источников для БНЗТ [2]. В мире идет разработка альтернативных источников нейтронов на основе ускорителей заряженных частиц, позволяющих использовать их в лечебных учреждениях. Один из проектов был реализован в Институте ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН (ИЯФ СО РАН).

Достигнутые параметры получаемого потока эпителиальных нейтронов позволили провести ряд исследований. Было выполнено облучение клеток глиобластомы человека U87 и нормальных мышечных фибробластов в дозах от 1,9 до 4,1 Гр, в ходе чего выявили активацию клеточной гибели по типу некроза. Однако, по мнению авторов, данные дозы не являются терапевтически эффективными, они сделали предположение, что использование препаратов доставщиков бора может улучшить результат [3]. Эксперименты на клеточных культурах глиального ряда U251, T98G и нормальных клетках китайского хомячка CHO-K1 и V79 показали, что поток нейтронов, формируемый на ускорительном источнике эпителиальных нейтронов в присутствии ^{10}B , снижает жизнеспособность и клоногенные свойства опухолевых клеток в 3 раза по сравнению с группой облученных клеток без борфенилаланина (BPA) [4]. Влияние потока нейтронов на клетки глиомы человека U251MG *in vitro* после предварительного инкубирования с BPA также угнетает клоногенные свойства клеток. [5]. Отмечается, что уменьшение количества колоний происходит с увеличением концентрации бора, наименьшее количество колоний формируется при концентрации ^{10}B 40ppm при использовании BPA. При этом для V79 доля выживших клеток в 4 раза больше, чем для CHO-K1 и U251 [6]. Была доказана эффективность воздействия БНЗТ на клетки глиомы U251 и меланомы SK-Mel28 после обучения на источнике эпителиальных нейтронов ускорительного типа в присутствии BPA в концентрациях ^{10}B 6,25–50 мкг/мл. При этом мощность дозы составила от 2,7 Гр (ОБЭ) до 9,6 Гр (ОБЭ) [7]. Ещё одно исследование проведено на клеточной линии U87, которую предварительно инкубировали с препаратами бора и затем облучали эпителиальными нейтронами. Проведенная бор-нейтронозахватная терапия приводила к снижению выживаемости клеток более чем в 2 раза в сравнении с контролем и составила 18 % при инкубировании с BPA и 13 % – с боркаптатом (BSH) [8].

Данная работа посвящена изучению влияния БНЗТ на клеточные линии опухолей человека, ранее задействованные в экспериментах: U87 (глиобластома) и SK-Mel28 (меланома), которые чаще всего использовались при БНЗТ [9]. Кроме того, изучали клетки колоректальной аденокарциномы человека SW-620 [10]. В качестве нормальной, нетрансформированной клеточной линии применяли первичную эмбриональную линию. БНЗТ в данном исследовании проведено с использованием общеупотребимых препаратов BPA и BSH, а также с использованием пегилированных липосом, разрабатываемых для адресной доставки бора в опухолевые клетки.

Целью исследования явилась оценка эффективности бор-нейтронозахватной терапии на различные опухолевые и нормальную клеточные

линии, используя обогащенные ^{10}B BPA, BSH и пегилированную липосомальную форму BSH в качестве препаратов бора и уникальный источник нейтронов ускорительного типа ИЯФ СО РАН.

Материал и методы

Культуры клеток глиобластомы человека (U87), колоректальной аденокарциномы человека (SW-620), меланомы человека (SK-Mel28) были получены в ЦКП «Центр генетических ресурсов лабораторных животных» ИЦИГ СО РАН. Первичная неиммортилизованная клеточная линия выделена из костно-хрящевой ткани 10-недельного эмбриона, который был получен из Родильного дома № 7 (г. Новосибирск). Ткань механически диспергирована в среде DMEM/F12 и после центрифугирования (10 мин при 1000 об/мин) подвергнута трипсинизации при помощи раствора 1:1 трипсин-версен. Далее клетки культивировали на среде DMEM/F12 (1:1) (Биолот, Россия) с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки (Gibco,

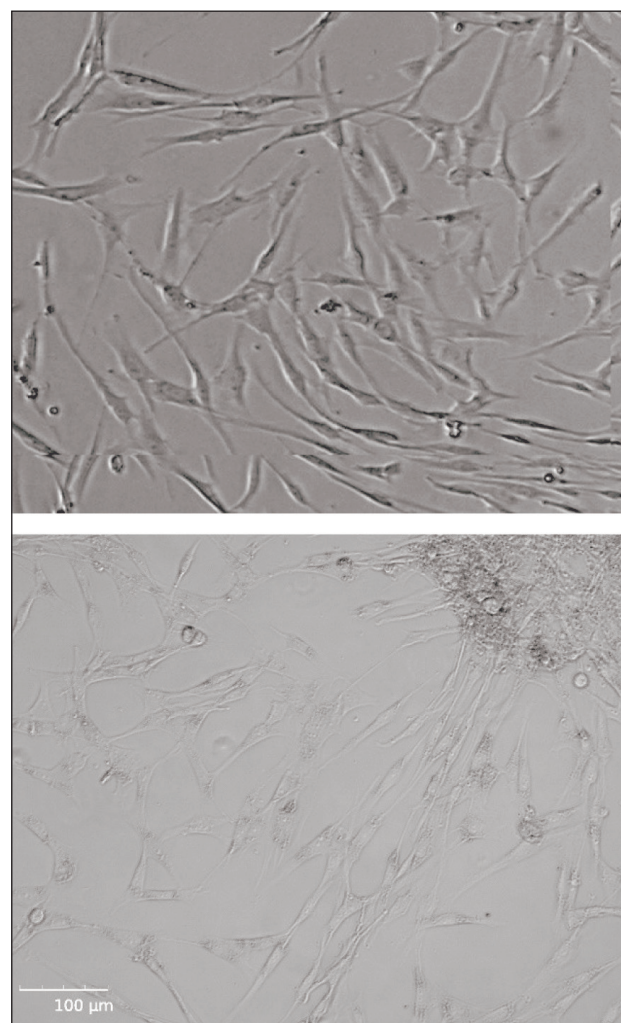


Рис. 1. Прижизненные фотографии клеток первичной эмбриональной линии

Fig. 1. Vital photographs of cells of the primary embryonic cell line

США), с добавлением антибиотика гентамицина 50–100 мкг/мл (Дальхимфарм, Россия) при температуре 37 °С в CO₂-инкубаторе с дотацией 5 % CO₂. Пересевали клетки, используя раствор трипсин-версен, 2–3 раза в нед в соотношении 1:3–1:5.

На 6-м пассаже провели определение эффективности клонирования, которая составила 25 % (рис. 1). Доля живых клеток от общего числа – 92 %. Среднее время удвоения клеточной популяции – 30 ч, время логарифмической фазы роста – 48 ч. Клетки использовали в эксперименте на 5–7 пассаже в логарифмическую фазу роста.

Для приготовления раствора борфенилаланина (BPA) на фруктозе использовался L-р-борфенилаланин, обогащенный изотопом ¹⁰B >99,5 %, (Katchem, Чехия), и фруктоза (Sigma-Aldrich, США) в молярном избытке, согласно протоколу Coderre и др. [11]. Раствор боркаптата натрия (BSH), обогащенный изотопом ¹⁰B >99,5 % (Katchem, Чехия), был получен путем разведения в 0,9 % растворе натрия хлорида (Renewal, Россия). Пегилированные липосомы с инкапсулированным обогащенным изотопом ¹⁰B боркаптатом получали методом, описанным ранее [12]. Размер и заряд полученных частиц измеряли при помощи прибора ZetasizerNano ZS90 (UK).

Для каждой клеточной культуры была представлена 1 контрольная группа и 4 опытные: группа БНЗТ с BPA, группа БНЗТ с BSH, группа БНЗТ с липосомальным BSH и группа облучения без препаратов бора. За сутки до проведения БНЗТ в опытные группы добавили препараты бора. Концентрации ¹⁰B в среде составила 40 мкг/мл. Контрольную группу и опытную группу облучения инкубировали без бора. В каждой группе было по 3 культуральных флакона. По окончании времени инкубации среду заменяли на среду без сыворотки в объеме 55 мл (под горло) и BPA, BSH и липосомальный BSH добавили в концентрации ¹⁰B 40 мкг/мл. Горлышко каждого флакона обрачивали парафильмом для герметизации, транспортировали все образцы – как опытные, так и контрольные – в термоизолирующем контейнере, температура в котором находилась в интервале от 26 до 30 °С.

Облучение проводили на ускорительном источнике эпитепловых нейтронов ИЯФ СО РАН [13] при энергии протонов 2,05 МэВ, поток нейтронов располагался в энергетическом диапазоне от 1 до 30 кэВ [14], что является оптимальным для проведения БНЗТ, плотность потока составила 3×10⁸ см⁻²с⁻¹. Интеграл тока протонов и расчетная поглощенная доза представлены в табл. 1. Обратим

Таблица 1/Table 1

Параметры облучения клеток на ускорительном источнике эпитепловых нейтронов: интеграл тока и расчетная поглощенная доза

Parameters of cell irradiation using the accelerator-based epithermal neutron source: fluence and calculated absorbed dose

Клеточная культура/ Cell culture	Группа/ Group	Время (мин)/ Time (min)	Интеграл тока протонов (мА×ч)/ Integral proton current (mA×h)	Поглощенная доза (Гр (ОБЭ))/ Absorbed dose (Gy (RBE))
U87	Без бора/Without boron	8 мин/8 min	0,22	0,94
	BPA	8 мин/8 min	0,22	6
	BSH	8 мин/8 min	0,22	6
	Липосомы с BSH/ Liposomes with BSH	8 мин/8 min	0,22	6
SW-620	Без бора/Without boron	10 мин/10 min	0,27	1
	BPA	8 мин/8 min	0,22	6,1
	BSH	7 мин/7 min	0,21	5,8
	Липосомы с BSH/ Liposomes with BSH	7 мин/7 min	0,22	6
SK-Mel 28	Без бора/Without boron	9 мин/9 min	0,22	1
	BPA	7 мин/7 min	0,22	6
	BSH	9 мин/9 min	0,22	6
	Липосомы с BSH/ Liposomes with BSH	7 мин/7 min	0,22	6
Эмбриональные клетки/ Embryonic cells	Без бора/Without boron	10 мин/10 min	0,27	1,1
	BPA	8 мин/8 min	0,22	2,7
	BSH	7 мин/7 min	0,21	2,6
	Липосомы с BSH/ Liposomes with BSH	8 мин/min	0,22	2,7

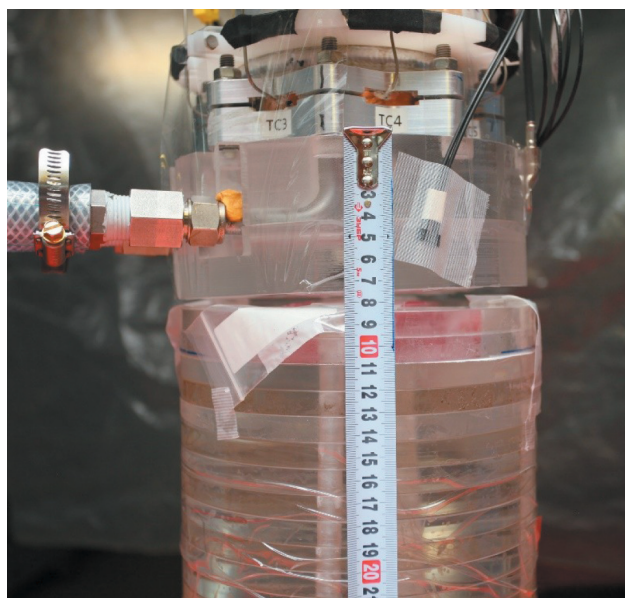


Рис. 2. Позиционирование фантома под мишенью
Fig. 2. Positioning of the phantom under the target

внимание на то, что поглощенная доза выражена в единицах Гр (ОБЭ) (в англоязычных статьях часто используют Gy-Eq), полученная умножением поглощенной дозы компонент ионизирующего излучения на соответствующие коэффициенты относительной биологической эффективности или составной биологической эффективности [2].

Образцы помещали в фантом диаметром 200 мм на вращающейся платформе, верхняя плоскость которого находилась на расстоянии 5 мм от полиметилметакрилатного замедлителя толщиной 74 мм, установленного под нейтроногенирующую мишень. Толщина замедлителя выбрана с учетом результатов моделирования, в которых на этой глубине в фантоме показано наилучшее терапевтическое соотношение: отношение поглощенной дозы в опухоли к дозе в здоровых тканях. Рядом с образцами располагали детектор-свидетель – золотую активационную фольгу массой 0,1 г (рис. 2). За один подход облучали по 2 флакона, находящихся ростовой площадкой сверху. Во время облучения температура под мишенью составляла 32 °С. Контрольные образцы находились в тех же условиях, что и опытные.

Для определения жизнеспособности через 2–4 ч после облучения клетки опытных и контрольных групп снимали с пластика трипсином, в клеточную суспензию добавляли 0,4 % трипанового синего (Applichem, Германия). Подсчет живых, окрашенных (мертвых) клеток и процент жизнеспособных клеток проводили на автоматическом счетчике клеток Countess (Invitrogen), согласно инструкции производителя. Для проведения других клеточных тестов учитывали только количество живых клеток.

Для определения выживаемости через 96 ч после облучения использовали МТТ-тест. При этом все 4 клеточные культуры высевали в 96-луночные

планшеты по 1×10^4 клеток на лунку по 5 повторов для каждой экспериментальной точки. Через 96 ч в каждую лунку на 100 мкл среды добавляли 20 мкл раствора [3- (4,5-диметилтиазол-2-ил)-5- (3-карбоксиметоксифенил) -2- (4-сульфопенил)-2Н] тетразолия с метазульфатом феназина (Cell Titer 96® AQueous One Solution, Promega, США). Планшеты инкубировали в стандартных условиях в течение 2 ч, оптическую плотность измеряли на BioRad iMark Microplate reader при длине волны 490 нм. Данные представлены как процент выживаемости от контроля.

При оценке пролиферативной активности клеток использовали клоногенный анализ. Клетки высевали по 200 на лунку 12-луночного планшета по 4 повтора для каждой экспериментальной точки, что в итоге составило по 12 повторов на каждую группу. Планшеты культивировали в CO_2 -инкубаторе, мониторируя количество клеток в колониях. На 8–10-е сут в зависимости от линии планшеты промывали физиологическим раствором, клетки фиксировали с помощью 10 % формалина (Panreac AppliChem, Германия), окрашивали раствором Гимза (Sigma, США) и просушивали. Подсчет проводился при помощи светового инвертированного микроскопа Zeiss Primo Vert (Германия), колониями считали те, которые содержали более 50 клеток [15]. Расчеты проводили, используя следующие формулы:

$$\text{Эффективность посева} = \frac{\text{количество колоний}}{\text{количество высеванных клеток}},$$

$$\text{Доля выживших клеток} = \frac{\text{эффективность посева эксперимент}}{\text{эффективность посева контроль}} \times 100 \%,$$

Результаты сравнивали с данными контрольных групп.

Полученные значения выражали как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Статистическую обработку данных проводили с помощью языка программирования Python 3 (библиотеки Numpy, Scipy) с использованием U-критерия Манна–Уитни при уровне достоверности 95 % ($p < 0,05$).

Результаты

Жизнеспособность клеток после окрашивания трипановым синим в группах опухолевых клеток составила $98-99 \pm 1 \%$, а нормальных клеток – $91 \pm 3,6 \%$, что может быть связано с особенностями культуры. Процент жизнеспособных клеток до и после облучения достоверно не отличался во всех группах клеток (табл. 2).

Через 96 ч после облучения оценивали МТТ-тест для определения функции митохондрий, данные выражали как процент выживаемости относительно необлученного контроля. В группах облучения без препаратов бора выживаемость всех четырех линий значимо не отличалась от контроля, тогда как в группах БНЗТ выживаемость снижалась. В группе БНЗТ с ВРА выживаемость значительно снижалась для клеток U87 (63 %), SW-620 (90 %) и эмбриональной неопухолевой первичной

Таблица 2/Table 2

**Жизнеспособность клеток (окрашивание трипановым синим)
оценивали в течение 2–4 ч после облучения**
Cell viability (trypan blue staining) assessed within 2–4 hours after irradiation

Клеточная культура/ Cell culture	Контрольная группа, жизнеспособность/ Control group, viability	Группы после БНЗТ/ Groups after BNCT	Жизнеспособность/ Viability
U87	99 ± 1 %	Облучение/Irradiation	99 ± 1,4 %
		BPA	98 ± 0,7 %
		BSH	97 ± 0,7 %
		Липосомы с BSH/Liposomes with BSH	99 ± 1,4 %
SW 620	99 ± 1 %	Облучение/Irradiation	98 ± 1,5 %
		BPA	98 ± 1,1 %
		BSH	98 ± 0,6 %
		Липосомы с BSH/Liposomes with BSH	98 ± 0,6 %
SK-Mel28	98 ± 1 %	Облучение/Irradiation	99 ± 0,7 %
		BPA	98 ± 0,6 %
		BSH	98 ± 0,7 %
		Липосомы с BSH/Liposomes with BSH	99 %
Эмбриональные клетки/ Embryonic cells	91 ± 3,6 %	Облучение/Irradiation	91 ± 4 %
		BPA	91 ± 1,7 %
		BSH	93 ± 2,6 %
		Липосомы с BSH/Liposomes with BSH	91 ± 1,4 %

линии (56 %). В группе БНЗТ с BSH выживаемость резко снижалась для всех 4 культур и составила для U87 – 48 %, для SW-620 – 85 %, для SK-Mel 28 – 77 %, для эмбриональной первичной линии – 65 %. В группе БНЗТ с липосомальной формой BSH выживаемость всех опухолевых линий значительно снизилась по сравнению с контролем, в отличие от первичной линии, для которой значимого снижения выживаемости не обнаружено (рис. 3).

Клоногенный анализ применяли для оценки пролиферативной функции клеток и их способности образовывать клон после облучения в присутствии бора и без него. Наблюдали за размером колоний и количеством клеток в них. После того, как в необлученной контрольной группе опухолевых линий количество клеток в колонии превысило 50, все группы фиксировали и окрашивали. Первичная линия в силу морфологических особенностей не образовала колоний, которые можно было бы визуальнo разделить, однако по случайно выбранным полям зрения определялось снижение плотности моно слоя (рис. 4)

Доля выживших клеток глиобластомы U87 в группах БНЗТ достоверно уменьшилась более чем в 2 раза: в группе с BPA она составила 29 %, в группе с BSH – 33 %, а в группе липосомального

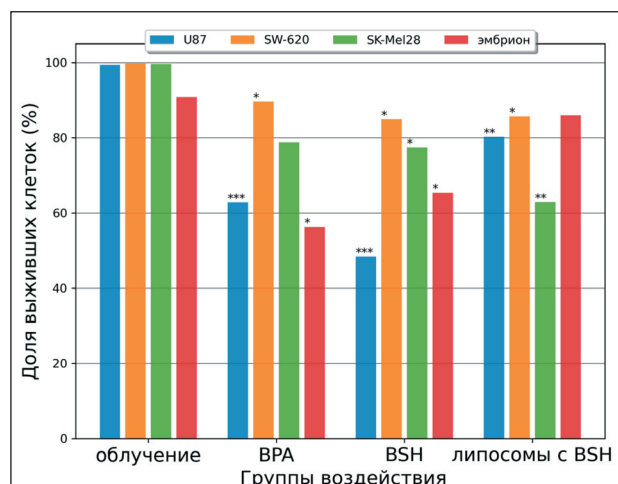


Рис. 3. Определение эффективности воздействия БНЗТ на клетки линий U87, SW-620, SK-Mel 28 и первичную эмбриональную линию при помощи МТТ-теста через 96 ч. Примечание: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$ по отношению к группе контроля в отношении каждой линии
Fig. 3. Determination of the effectiveness of BNCT on cell lines U87, SW-620, SK-Mel 28 and the primary embryonic line using MTT-test after 96 hours.

Note: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$ in relation to the control group of each line

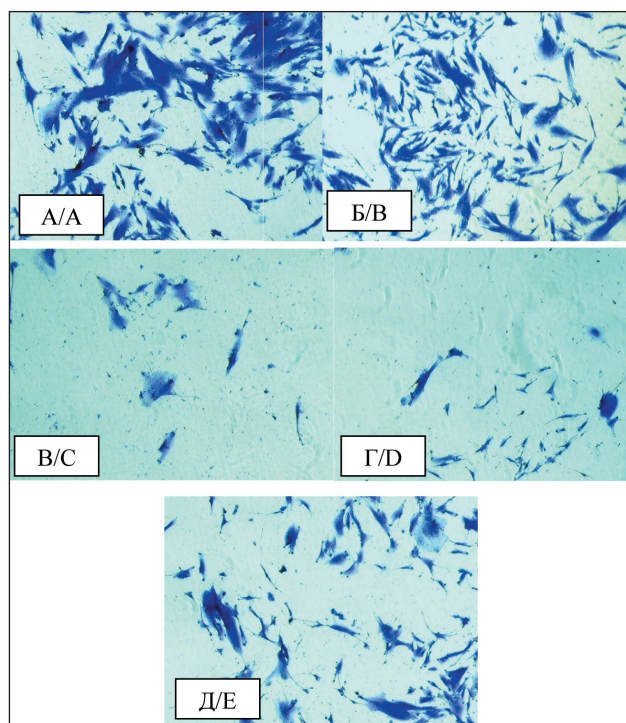


Рис. 4. Фотографии случайно выбранных полей зрения при микроскопическом исследовании первичной эмбриональной линии клеток: А – контроль; Б – облучение; В – БНЗТ с борфенилаланином; Г – БНЗТ с боркапнатом; Д – БНЗТ с липосомальным боркапнатом. Низкая адгезивная способность клеток не позволяет сформироваться колониям, но вместе с тем визуализируется уменьшение плотности клеток в группах после проведения БНЗТ

Fig. 4. Photographs of randomly selected fields of view during microscopic analysis of the primary embryonic cell line: A – control, B – irradiation, C – BNCT with BPA, D – BNCT with BSH, E – BNCT with liposomal BSH. Low adhesive capacity of cells does not allow for colonies, however, a decrease in cell density in groups after BNCT is visualized

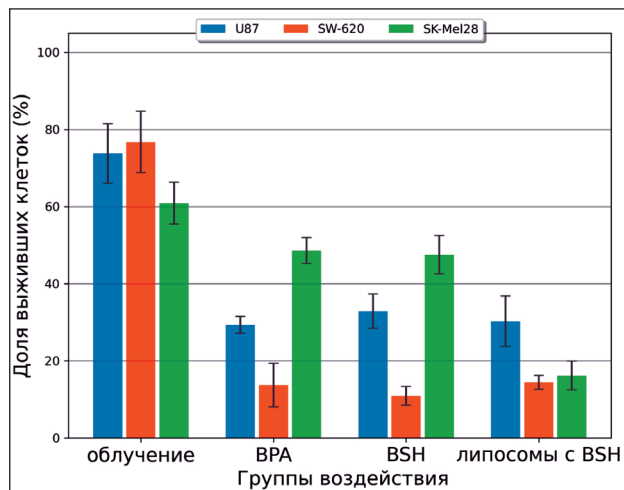


Рис. 5. Результаты клоногенного анализа через 8–10 сут после облучения: на гистограмме показана доля выживших клеток линий U87, SW-620, SK-Mel 28. Все значения, полученные в опытных группах, значительно отличались от группы контроля ($p \leq 0,05$)

Fig. 5. Results of clonogenic analysis 8–10 days after irradiation: the histogram shows surviving fraction of cells lines U87, SW-620, SK-Mel 28. All values obtained in the experimental groups differed from those obtained in the control group ($p \leq 0.05$)

BSH – 30 %. Жизнеспособность клеток линии колоректальной аденокарциномы SW-620 уменьшилась более чем на 80 % и для групп с BPA, BSH и липосомальным BSH составила 14 %, 11 % и 14 % соответственно. Похожие результаты достигнуты для линии меланомы SK-Mel 28: доля выживших клеток снизилась значительно и составила в группах БНЗТ с BPA – 49 % и с BSH – 48 %. Для этой линии наилучшие значения получены при облучении с липосомальным BSH: доля выживших клеток в этой группе равна 16 % (рис 5).

Обсуждение

В данной работе 3 клеточные культуры, полученные из опухолей человека, были облучены потоком нейтронов в присутствии исследуемых препаратов бора с концентрацией ^{10}B 40 мкг/мл и проведено сравнение эффективности воздействия. Одна из них U87 – глиобластома человека, которая часто используется для создания орто- и гетеротопического ксенотрансплантата глиобластомы у мышей линии SCID и Nu/J [13, 17]. Также использована линия меланомы человека SK-Mel 28, которая продемонстрировала чувствительность к облучению эпителиальными нейтронами в сочетании с борфенилаланином [7]. Кроме того, была взята линия колоректальной аденокарциномы человека SW-620, так как в исследовании K. Maquyama et al. [17] отмечено эффективное накопление различных липосом, в том числе PEG-липосом с BSH, в клетках мышинной колоректальной карциномы, имплантированной в BALB/c мышей. Первичная линия, имеющая фибробластоподобную морфологию, была выбрана как нормальная, не опухолевая, подходящая, по литературным данным, для того, чтобы оценить эффект воздействия метода не только на опухолевые, но и на здоровые ткани [18, 19].

Все 4 клеточные линии были облучены пучком нейтронов, мощность дозы составила около 1 Гр (ОБЭ), также эти линии были облучены пучком нейтронов в присутствии изотопа ^{10}B , где итоговая доза была около 6 Гр (ОБЭ) для опухолевых линий и 2,6–2,7 Гр для нормальной эмбриональной первичной линии, контрольная группа получила 0 Гр (ОБЭ).

Наибольшая эффективность при БНЗТ получена в отношении линии SW-620. Тест на выживаемость при окраске трипановым синим, проведенный для выявления ранних цитотоксических эффектов, не показал значимых отличий между результатами опытных и контрольной групп. Вместе с тем в МТТ-тесте отмечено достоверное снижение жизнеспособности во всех 3 группах БНЗТ. Клоногенный тест подтвердил долгосрочный эффект БНЗТ – доля выживших клеток составила менее 15 % в группах, облученных с препаратами бора.

Наименьший эффект БНЗТ был отмечен для линии меланомы. Жизнеспособность при окраске

трипановым синим в опытных и контрольной группах достоверно не отличалась. МТТ-тест, проведенный через 96 ч после облучения, выявил незначительное снижение функции митохондрий и гибель этих клеток в группе облучения, в то время как липосомальная форма BSH оказалась наиболее токсичной для клеток меланомы. При клоногенном анализе отмечено, что в группах БНЗТ с ВРА и BSH доля выживших клеток снизилась лишь на 51,5 и 52,5 % соответственно, однако в группе с липосомальным BSH она снизилась на 84 %. Таким образом, оба теста подтверждают наибольшую эффективность липосомальной формы доставки бора для БНЗТ в сравнении со стандартными борсодержащими препаратами для линии SK-MEL-28.

Напротив, в исследовании A.E. Rossini et al. [20], проведенном на ядерном реакторе RA-3, выживаемость при 2 Гр (ОБЭ) при взаимодействии нейтронов в присутствии борфенилаланина с концентрацией ^{10}B 10 мкг/мл составила 20 % для линии меланомы Mel-J и 4 % для M8. Данные различия могут быть объяснены, во-первых, отсутствием общепринятой методики достоверного измерения поглощенной дозы при недостаточной определенности коэффициентов относительной биологической эффективности или составной биологической эффективности. Во-вторых, особенностями клеточных культур, полученных из разных типов опухолей (Mel-J – метастаз меланомы в легкое, M8 – кожная меланома, SK-MEL-28 – кожная меланома) и от разных пациентов, следовательно, имеющих разные гистотипы, что может влиять на способность накапливать бор [9, 21]. Так, в работе M. Carpano et al. [21] на 3 клеточных линиях меланомы человека был продемонстрирован различный характер накопления бора после инкубации с ВРА. Ученые отмечают, что в клинике пациенты, имеющие одинаковый гистологический диагноз «кожная меланома» и одинаковую локализацию опухоли, по-разному отвечают на БНЗТ, что вызывает трудности в стандартизации и оптимизации метода.

В наших предшествующих экспериментах на ускорителе эту линию облучали с ВРА с концентрацией ^{10}B 25 мг/мл, мощность дозы составила 5,7 Гр (ОБЭ), в результате чего ни одной колонии образовано не было [7]. Можно предположить, что модель облучения влияет на выживаемость [22], но это требует дальнейшего изучения.

Для линии U87 ранние цитотоксические эффекты при окраске трипановым синим не обнаружены. При МТТ-тесте на 4-е сут после облучения выявлено достоверное снижение жизнеспособности во всех трех группах БНЗТ. Выживаемость в среднем снизилась на 70 % для всех трех групп БНЗТ по данным клоногенного теста. A. Doi et al. [23] показано, что накопление BSH и липосомального BSH клетками U87 незначительно увеличивалось к 12 ч и затем достигало плато. Авторы проводили облучение группы с BSH через 6 ч после добавле-

ния препарата и через 72 ч после добавления липосом. Тенденция к уменьшению доли выживших клеток у этих 2 препаратов после проведения БНЗТ примерно одинакова, с небольшим преимуществом липосомальной формы боркаптата. В нашей предыдущей работе мы выяснили, что концентрация ^{10}B после начала инкубации с липосомальным BSH увеличивается, достигая пика к 24 ч, что явилось обоснованием для проведения облучения в это время [24]. В представленном исследовании выживаемость линии U87 для обеих групп также значимо не отличалась.

Через 2–4 ч после БНЗТ выживаемость первичной эмбриональной линии при окрашивании трипановым синим в контрольной и опытных группах значительно не отличалась. МТТ-тест показал, что жизнеспособность достоверно снизилась в группах БНЗТ с ВРА и BSH. На 10-е сут, когда был закончен клоногенный тест для других клеточных линий, отмечалось уменьшение плотности монослоя и для нормальной линии во всех трех группах БНЗТ, особенно в группах с ВРА и с BSH, также изменилась морфология клеток и снизилась степень их адгезии к пластику, что, вероятно, указывает на токсический эффект. Такая высокая радиочувствительность первичной линии может быть связана с тем, что она была получена из эмбриона зародыша [25].

Необходимо отметить, что в группах облучения без препаратов бора также отмечается снижение выживаемости для всех клеточных линий. Это может быть объяснено присутствием гамма-излучения и быстрых и тепловых нейтронов, сопутствующих пучку эпитепловых нейтронов.

В ходе анализа результатов клоногенного теста было выявлено, что доля выживших клеток в опытных группах с препаратами бора снизилась более чем на 50 % для всех трех опухолевых линий, что говорит о значительном влиянии БНЗТ на подавление способности клеток к пролиферации. Эффект БНЗТ на выживаемость клеток линии колоректальной аденокарциномы в клоногенном тесте был наибольший по сравнению с двумя другими опухолевыми линиями. Использование липосомальной формы BSH в качестве агента доставки бора было результативно для линий меланомы. Для других клеточных линий достоверных отличий между используемыми препаратами найдено не было.

Заключение

Полученные *in vitro* данные говорят об эффективности использования БНЗТ в отношении опухолевых линий глиобластомы, колоректальной аденокарциномы и меланомы с препаратами ВРА, BSH и пегилированной липосомальной формы BSH на источнике нейтронов ускорительного типа ИЯФ СО РАН. Снижение выживаемости клеток эмбриональной линии, отмеченное в эксперименте,

может быть обусловлено ее высокой радиочувствительностью. Использование инкапсулированного в пегилированные липосомы BSH при проведении БНЗТ значительно снижало выживаемость всех 3

опухолевых линий, в то время как для первичной эмбриональной линии значимого цитотоксического эффекта не обнаружено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Таскаев С.Ю., Каныгин В.В. Бор-нейтронозахватная терапия. Новосибирск, 2016. 216 с. [Taskaev S.Yu., Kanygin V.V. Boron Neutron Capture Therapy. Novosibirsk, 2016. 216 p. (in Russian)].
2. Sauerwein W.A., Wittig A., Moss R., Nakagawa Y. Neutron Capture Therapy: Principles and Applications. Springer, 2012. 543 p.
3. Mostovich L.A., Gubanov N.V., Kutsenko O.S., Aleinik V.I., Kuznetsov A.S., Makarov A.N., Sorokin I.N., Taskaev S.Yu., Nepomnyashchikh G.I., Grigoreva E.V. Effect of Epithermal Neutrons on Viability of Glioblastoma Tumor Cells in Vitro. Bull Exp Biol Med. 2011; 151(2): 264–7. doi: 10.1007/s10157-011-1304-1.
4. Волкова О.Ю., Мечетина Л.В., Таранин А.В., Заборонок А.А., Nakai K., Лежнин С.И., Фролов С.А., Касатов Д.А., Макаров А.Н., Сорокин И.Н., Сычева Т.В., Щудло И.М., Таскаев С.Ю. Влияние нейтронного излучения на жизнеспособность опухолевых клеток, культивируемых в присутствии изотопа бора ^{10}B . Вестник рентгенологии и радиологии. 2016; 97(5): 283–8. [Volkova O.Yu., Mechetina L.V., Taranin A.V., Zaboronok A.A., Nakai K., Lezhnin S.I., Frolov S.A., Kasatov D.A., Makarov A.N., Sorokin I.N., Sycheva T.V., Shchudlo I.M., Taskaev S.Yu. Impact of neutron radiation on the viability of tumor cells cultured in the presence of boron-10 isotope. Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2016; 97(5): 283–8. (in Russian)]. doi: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-283-288.
5. Zaboronok A., Byvaltsev V., Kanygin V., Iarullina A., Kichigin A., Taranin A., Volkova O., Mechetina L., Taskaev S., Muhamadiyarov R., Zavyalov E., Nakai K., Sato E., Yamamoto T., Mathis B., Matsumura A. Boron-neutron capture therapy in Russia: preclinical evaluation of efficacy and perspectives of its application in neurooncology. New Armen Med J. 2017; 11(1): 6–15. doi: 10.18632/oncotarget.24078.
6. Sato E., Zaboronok A., Yamamoto T., Nakai K., Taskaev S., Volkova O., Mechetina L., Taranin A., Kanygin V., Isobe T., Mathis B.J., Matsumura A. Radiobiological response of U251MG, CHO-K1 and V79 cell lines to accelerator-based boron neutron capture therapy. J Radiat Res. 2018; 59(2): 101–7. doi: 10.1093/jrr/rrx071.
7. Касатова А.И., Каныгин В.В., Разумов И.А., Таскаев С.Ю., Касатов Д.А., Бывальцев В.А. Исследование биологической эффективности борнейтронозахватной терапии на клетках глиомы и меланомы человека. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020; 64(3): 110–116. [Kasatova A.I., Kanygin V.V., Razumov I.A., Taskaev S.Yu., Kasatov D.A., Byvaltsev V.A. Investigation of the biological effectiveness of boron neutron capture therapy on human glioma and melanoma cells. Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2020; 64(3): 110–116. (in Russian)].
8. Бывальцев В.А., Завьялов Е.Л., Каныгин В.В., Касатова А.И., Кичигин А.И., Разумов И.А., Сычева Т.В., Таскаев С.Ю. Цитопатические эффекты бор-нейтронозахватной терапии на ускорительном источнике эпителиальных нейтронов для культуры клеток глиобластомы человека. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 34–42. [Byvaltsev V.A., Zavyalov E.L., Kanygin V.V., Kasatova A.I., Kichigin A.I., Razumov I.A., Sycheva T.V., Taskaev S.Yu. Cytopathic effects of accelerator-based boron neutron capture therapy on human glioblastoma cells. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 34–42. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-34-42.
9. Barth R.F., Zhang Z., Liu T. A realistic appraisal of boron neutron capture therapy as a cancer treatment modality. Cancer Commun (Lond). 2018 Jun 19; 38(1): 36. doi: 10.1186/s40880-018-0280-5.
10. World Health Organization. Cancer; 2018 [Internet]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (cited 12.09.2018).
11. Coderre J.A., Chanana A.D., Joel D.D., Elowitz E.H., Micca P.L., Nawrocky M.M., Chadha M., Gebbers J.O., Shady M., Peress N.S., Slatkin D.N. Biodistribution of boronophenylalanine in patients with glioblastoma multiforme: boron concentration correlates with tumor cellularity. Radiat Res. 1998 Feb; 149(2): 163–70.
12. Zavyalov E., Zaboronok A., Kanygin V., Kasatova A., Kichigin A., Mukhamadiyarov R., Razumov I., Sycheva T., Mathis B.J., Maezono S.E.B., Matsumura A., Taskaev S. Accelerator-based boron neutron capture therapy for malignant glioma: a pilot neutron irradiation study using boron phenylalanine, sodium borocaptate and liposomal borocaptate with a heterotopic U87 glioblastoma model in SCID mice. Int J Radiat Biol. 2020 Jul; 96(7): 868–878. doi: 10.1080/09553002.2020.1761039.
13. Иванов А.А., Касатов Д.А., Кошкарёв А.М., Макаров А.Н., Остреин Ю.М., Сорокин И.Н., Таскаев С.Ю., Щудло И.М. Получение протонного пучка с током 5 мА в ускорителе-тандеме с вакуумной изоляцией. Письма в Журнал технической физики. 2016; 42(12): 1–8. [Ivanov A.A., Kasatov D.A., Koshkarev A.M., Makarov A.N., Ostreinov Yu.M., Sorokin I.N., Taskaev S.Yu., Shchudlo I.M. Obtaining a Proton Beam with 5-mA Current in a Tandem Accelerator with Vacuum Insulation. Technical Physics Letters, 2016; 42(12): 1–8. (in Russian)]. doi: 10.1134/S1063785016060225.
14. Таскаев С.Ю. Ускорительный источник эпителиальных нейтронов. Физика элементарных частиц и атомного ядра. 2015; 46(6): 1770–1830. [Taskaev S.Yu. Accelerator based epithermal neutron source. Physics of Elementary Particles and Atomic Nucleus. 2015; 46(6): 1770–1830. (in Russian)]. doi: 10.1134/S1063779615060064.
15. Franken N.A., Rodermond H.M., Stap J., Haveman J., van Bree C. Clonogenic assay of cells in vitro. Nat Protoc. 2006; 1(5): 2315–9. doi: 10.1038/nprot.2006.339.
16. Каныгин В.В., Завьялов Е.Л., Симонович А.Е., Касатова А.И., Кичигин А.И., Разумов И.А., Таскаев С.Ю. Бор-нейтронозахватная терапия глиобластомы человека на моделях опухоли *in vivo*. Современные проблемы науки и образования. 2019; 1: 16. [Kanygin V.V., Zavyalov E.L., Simonovich A.E., Kasatova A.I., Kichigin A.I., Razumov I.A., Taskaev S. Boron neutron capture therapy of human glioblastoma on *in vivo* tumour models. Modern Problems of Science and Education. 2019; 1: 16. (in Russian)].
17. Maruyama K., Ishida O., Kasaoka S., Takizawa T., Utoguchi N., Shinohara A., Chiba M., Kobayashi H., Eriguchi M., Yanagie H. Intracellular targeting of sodium mercaptoundecahydrododecaborate (BSH) to solid tumors by transferrin-PEG liposomes, for boron neutron-capture therapy (BNCT). J Control Release. 2004 Aug 11; 98(2): 195–207. doi: 10.1016/j.jconrel.2004.04.018.
18. Honkanen J., Rantanen V., Kulmala J., Grénman R., Klemp P., Pekkola J. Radiosensitivity of dermal and tumor fibroblasts derived from the same patient. J Cancer Res Clin Oncol. 1998; 124(8): 415–20. doi: 10.1007/s004320050193.
19. Menichetti L., Gaetano L., Zampolli A., Del Turco S., Ferrari C., Bortolussi S., Stella S., Altieri S., Salvadori P.A., Cionini L. *In vitro* neutron irradiation of glioma and endothelial cultured cells. Appl Radiat Isot. 2009 Jul; 67(7–8 Suppl): S336–40. doi: 10.1016/j.apradiso.2009.03.058.
20. Rossini A.E., Dagrosa M.A., Portu A., Saint Martin G., Thorp S., Casal M., Navarro A., Juvenal G.J., Pisarev M.A. Assessment of biological effectiveness of boron neutron capture therapy in primary and metastatic melanoma cell lines. Int J Radiat Biol. 2015 Jan; 91(1): 81–9. doi: 10.3109/09553002.2014.942013.
21. Carpano M., Perona M., Rodriguez C., Nieves S., Olivera M., Santa Cruz G.A., Brandizzi D., Cabrini R., Pisarev M., Juvenal G.J., Dagrosa M.A. Experimental Studies of Boronophenylalanine ((10)BPA) Biodistribution for the Individual Application of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for Malignant Melanoma Treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Oct 1; 93(2): 344–52. doi: 10.1016/j.jrobp.2015.05.039.
22. Kulmala J., Rantanen V., Pekkola-Heino K., Tuominen J., Grénman R. Dosimetry of irradiation models. The 96-well clonogenic assay for testing radiosensitivity of cell lines. Acta Oncol. 1995; 34(1): 105–9. doi: 10.3109/02841869509093647.
23. Doi A., Kawabata S., Iida K., Yokoyama K., Kajimoto Y., Kuroiwa T., Shirakawa T., Kirihata M., Kasaoka S., Maruyama K., Kumada H., Sakurai Y., Masunaga S., Ono K., Miyatake S. Tumor-specific targeting of sodium borocaptate (BSH) to malignant glioma by transferrin-PEG liposomes: a modality for boron neutron capture therapy. J Neurooncol. 2008 May; 87(3): 287–94. doi: 10.1007/s11060-008-9522-8.
24. Kanygin V., Zaboronok A., Taskaeva I., Zavyalov E., Mukhamadiyarov R., Kichigin A., Kasatova A., Razumov I., Sibirtsev R., Mathis B.J. *In Vitro* and *In Vivo* Evaluation of Fluorescently Labeled Borocaptate-Containing Liposomes. J Fluoresc. 2021 Jan; 31(1): 73–83. doi: 10.1007/s10895-020-02637-5.
25. Беленко А.А., Васильев С.А., Лебедев И.Н. Маркеры индивидуальной радиочувствительности экстраэмбриональных клеток зародышей человека в условиях *in vitro*. Экологическая генетика. 2015; 13(4): 34–36. [Belenko A.A., Vasilyev S.A., Lebedev I.N. Markers of human extraembryonal cells individual radiosensitivity *in vitro*. Ecological genetic. 2015; 13(4): 34–36. (in Russian)].

Поступила/Received 21.07.2020
Принята в печать/Accepted 15.10.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Каныгин Владимир Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией МБП БНЗТ, Новосибирский государственный университет (г. Новосибирск, Россия). E-mail: kanigin@mail.ru. SPIN-код: 4211-2417. Author ID (Scopus): 54408472800. ORCID: 0000-0002-9220-8663.

Касатова Анна Исмагиловна, младший научный сотрудник, Институт ядерной физики СО РАН; младший научный сотрудник лаборатории МБП БНЗТ, Новосибирский государственный университет (г. Новосибирск, Россия). E-mail: yarullinaai@yahoo.com. SPIN-код: 4452-1477. Author ID (Scopus): 54408472800. ORCID: 0000-0002-6641-9344.

Разумов Иван Алексеевич, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики лабораторных животных, Институт цитологии и генетики СО РАН; старший научный сотрудник лаборатории МБП БНЗТ, Новосибирский государственный университет (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 6537-9019. Researcher ID (WOS): X-1783-2019. Author ID (Scopus): 7003465369. ORCID: 0000-0002-6756-1457.

Завьялов Евгений Леонидович, кандидат биологических наук, заведующий ЦКП «SPF»-виварий, старший научный сотрудник лаборатории МБП БНЗТ, Новосибирский государственный университет (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 5251-0923. Researcher ID (WOS): X-2415-2019. Author ID (Scopus): 26321256500. ORCID: 0000-0002-9412-3874.

Кичигин Александр Иванович, младший научный сотрудник лаборатории МБП БНЗТ, Новосибирский государственный университет (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 4321-2422. Researcher ID (WOS): N-7302-2017. Author ID (Scopus): 57189322552. ORCID: 0000-0001-8763-2905.

Мухамадияров Ринат Авхадьевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; научный сотрудник лаборатории, МБП БНЗТ, Новосибирский государственный университет (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 87474. Researcher ID (WOS): H-7668-2017. Author ID (Scopus): 56532504300. ORCID: 0000-0002-5558-3229.

Таскаев Сергей Юрьевич, доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник, Институт ядерной физики СО РАН, заведующий лабораторией БНЗТ, Новосибирский государственный университет (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 7717-9560. Researcher ID (WOS): D-8479-2016. ORCID: 0000-0002-5313-2563.

ВКЛАД АВТОРОВ

Каныгин Владимир Владимирович: концепция и дизайн исследования.

Касатова Анна Исмагиловна: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написания текста.

Разумов Иван Алексеевич: сбор и обработка материала.

Завьялов Евгений Леонидович: статистическая обработка.

Кичигин Александр Иванович: концепция и дизайн исследования.

Мухамадияров Ринат Авхадьевич: сбор и обработка материала, написание текста.

Таскаев Сергей Юрьевич: сбор и обработка материала.

Финансирование

Исследование проведено при поддержке гранта РФФИ № 19-72-30005 (облучение клеток потоком нейтронов) и гранта РФФИ № 18-29-01007 (закупка сред и расходных материалов для *in vitro* исследований, получение липосом) с использованием оборудования ЦКП «Центр генетических ресурсов лабораторных животных» ФИЦ ИЦиГ СО РАН, поддержанного Минобрнауки России (Уникальный идентификатор проекта RFMEFI62117X0015).

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность А.Н. Макарову, Д.А. Касатову, И.М. Щудло, Я.А. Колесникову, Е.О. Соколовой, А.М. Кошкареву, Т.А. Быкову за обеспечение генерации нейтронов, Т.В. Сычевой за проведение расчетов поглощенной дозы.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir V. Kanygin, MD, PhD, Assistant Professor, Head of Medical Biological Laboratory, Novosibirsk State University (Novosibirsk, Russia). E-mail: kanigin@mail.ru. Author ID (Scopus): 54408472800. ORCID: 0000-0002-9220-8663.

Anna I. Kasatova, Junior Researcher, Medical Biological Laboratory, Institute of Nuclear Physics, Novosibirsk State University (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 54408472800. ORCID: 0000-0002-6641-9344.

Ivan A. Razumov, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Genetics of Laboratory Animals, Institute of Cytology and Genetics; Senior Researcher, Medical Biological Laboratory, Novosibirsk State University (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): X-1783-2019. Author ID (Scopus): 7003465369. ORCID: 0000-0002-6756-1457.

Evgeny L. Zavyalov, PhD, Senior Researcher, Medical Biological Laboratory, Novosibirsk State University (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): X-2415-2019. Author ID (Scopus): 26321256500. ORCID: 0000-0002-9412-3874.

Alexandr I. Kichigin, Junior Researcher, Medical Biological Laboratory, Novosibirsk State University (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): N-7302-2017. Author ID (Scopus): 57189322552. ORCID: 0000-0001-8763-2905.

Rinat A. Mukhamadiyarov, PhD, Senior Researcher, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia); Researcher, Medical Biological Laboratory, Novosibirsk State University (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): H-7668-2017. Author ID (Scopus): 56532504300. ORCID: 0000-0002-5558-3229.

Sergey Yu. Taskaev, DSc, Leading Researcher, Institute of Nuclear Physics, Head of Medical Biological Laboratory, Novosibirsk State University (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-8479-2016. ORCID: 0000-0002-5313-2563.

AUTHOR CONTRIBUTION

Vladimir V. Kanygin: concept and design of the study.

Anna I. Kasatova: concept and design of the study, data collection and analysis, statistical data analysis, writing of the manuscript.

Ivan A. Razumov: data collection and analysis.

Evgeny L. Zavyalov: statistical data analysis.

Alexandr I. Kichigin: concept and design of the study.

Rinat A. Mukhamadiyarov: data collection and analysis, writing of the manuscript.

Sergey Yu. Taskaev: data collection and analysis.

Funding

The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation project № 19-72-30005 (irradiation of cell cultures with a neutron flux) and Russian Foundation for Basic Research grant № 18-29-01007 (purchase of medium and supplies for in vitro studies, production of liposomes) using the equipment of the Center for Genetic Resources of Laboratory Animals, Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, supported by the Ministry of Education and Science of Russia (Unique identifier of the project is RFMEFI62117X0015).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgment

We thank A.N. Makarov, I.M. Schudlo, D.A. Kasatov, Ya.A. Kolesnikov, E.O. Sokolova, A.M. Koshkarev, and T.A. Bykov, for generation of neutrons, T.V. Sycheva for calculations of absorbed dose.

Для цитирования: Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Сурикова Е.И., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Трепитаки Л.К., Нескубина И.В., Погорелова Ю.А. Влияние хронической нейрогенной боли на динамику функционирования NO-системы в процессе роста меланомы B16/F10 у самцов мышей. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 67–75. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-67-75

For citation: Kit O.I., Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Surikova E.I., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Trepitaki L.K., Neskubina I.V., Pogorelova U.A. Influence of chronic neurogenic pain on the dynamics of the NO-system functioning during melanoma B16/F10 growth in male mice. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 67–75. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-67-75

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОГЕННОЙ БОЛИ НА ДИНАМИКУ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ NO-СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ РОСТА МЕЛАНОМЫ B16/F10 У САМЦОВ МЫШЕЙ

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63. E-mail: sunsur2000@mail.ru

Аннотация

В связи с выявлением половых различий в росте меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли (ХрБ) и изменением системы проангиогенных факторов роста **цель исследования** состояла в изучении уровня компонентов NO-системы у самцов мышей в процессе роста перевивной меланомы B16/F10 на фоне ХрБ. **Материал и методы.** В эксперименте использовали 66 самцов мышей линии C57BL/6. Создавали модель подкожного роста меланомы B16/F10 (в течение 3 нед) на фоне состояния ХрБ (перевязка седалищных нервов). В не пораженной опухолью коже и в ткани меланомы определяли концентрации NOS-2, NOS-3, L-аргинина, цитруллина, общего нитрита, нитротирозина и АДМА методом ИФА. **Результаты.** В коже и в ткани опухоли выявлен значительно повышенный уровень NO-синтазы с 1-й нед роста опухоли на фоне ХрБ, сниженный уровень общего нитрита в коже, разнонаправленная динамика уровня АДМА и аргинина, стабильно повышенный уровень цитруллина в коже и в опухоли в динамике роста опухоли на фоне ХрБ. **Заключение.** У самцов мышей при росте меланомы B16 на фоне ХрБ уже с 1-й нед выявлено более активное функционирование NO-системы, чем при стандартном росте опухоли, что может обуславливать большую скорость роста меланомы при ХрБ. Отличительной особенностью был значительно более высокий уровень цитруллина в коже и опухоли у самцов, в отличие от меланомы при стандартном росте, что может быть результатом ингибирования синтеза аргинина и формирования опухоли, аутокотрофной по аргинину.

Ключевые слова: меланома B16/F10, хроническая боль, кожа, опухоль, мышцы, NO-система.

INFLUENCE OF CHRONIC NEUROGENIC PAIN ON THE DYNAMICS OF THE NO-SYSTEM FUNCTIONING DURING MELANOMA B16/F10 GROWTH IN MALE MICE

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

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia
63, 14 Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia. E-mail: sunsur2000@mail.ru

Abstract

Since B16/F10 melanoma demonstrated gender differences in its growth in the presence of chronic neuropathic pain (CNP) and changes in the system of proangiogenic growth factors, **the aim of the study was** to analyze levels of components of the NO-system in male mice during the growth of transplantable B16/F10 melanoma in the presence of CNP. **Material and Methods.** 66 male mice C57BL/6 were used in the experiment. A model of subcutaneous growth of B16/F10 melanoma (during 3 weeks) was created in the CNP presence (sciatic nerve ligation). Concentrations of NOS-2, NOS-3, L-arginine, citrulline, total nitrite, nitrotyrosine and ADMA were determined by ELISA in intact and tumor tissues. **Results.** A significant increase in levels of NO-synthases was revealed in the skin and tumor tissues in the tumor growth with CNP from week 1, as well as a decrease in the level of total nitrite in the skin, multidirectional dynamics of ADMA and arginine levels, a steadily increased level of citrulline in the skin and tumor in the dynamics of tumor growth with CNP. **Conclusions.** Male mice with B16 melanoma growing in the presence of CNP demonstrated a more active functioning of the NO-system already from week 1, compared to standard tumor growth, which might result in a greater rate of growth of melanoma with CNP. Significantly higher skin and tumor levels of citrulline in males were a distinctive feature, in contrast to melanoma with standard growth, which could be the result of inhibition of arginine synthesis and formation of a tumor auxotrophic for arginine.

Key words: B16/F10 melanoma, chronic neurogenic pain, skin, tumor, mice, NO-system.

Введение

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что частота нейрогенной боли в популяциях разных стран мира составляет 6–7 % [1]. У онкологических пациентов боль, имеющая свою специфику, содержит и нейрогенный компонент, ее встречаемость достигает 33–40 %, увеличиваясь в терминальной стадии заболевания до 90 % [2, 3]. Исследования, проводимые в этой области, свидетельствуют о существовании половых различий в болевой чувствительности, тяжести боли, ответах на боль, в механизмах формирования и развития боли [1, 4–7]. С другой стороны, анализ эпидемиологических данных по меланоме кожи показал наличие различий у мужчин и женщин в частоте заболеваемости, выживаемости, в характере течения меланомы не только у людей, но и в эксперименте [8–10].

В проведенных нами исследованиях на модели роста и развития перевивной меланомы B16/F10 на фоне экспериментальной хронической нейрогенной боли была обнаружена не только активация роста опухоли, но и установлены половые различия в течении злокачественного процесса [11, 12]. Возможным механизмом такой стимуляции роста опухоли может быть активация неоангиогенеза. Показана роль ангиогенеза при боли [13, 14]. Хроническую боль сопровождает хроническое воспаление, реализующееся через сложную сеть цитокинов, производимых глиальными и иммунными клетками [5, 15]. Воспаление и ангиогенез частично связаны через белки семейства VEGF [13], которые опосредуют ангио- и лимфангиогенез и в процессе роста опухоли. Данные литературы подтверждают и результаты наших исследований, показавшие изменение состояния системы проангиогенных факторов роста у мышей в состоянии хронической нейрогенной боли и при росте меланомы на фоне боли [16]. При этом были выявлены различия в динамике содержания компонентов

вазоактивной NO-системы у самок мышей в состоянии хронической боли, при обычном росте меланомы и при росте опухоли на фоне хронической нейрогенной боли [17].

Функционирование системы оксида азота (NO-система) значительно изменяется как по мере развития боли, так и в процессе канцерогенеза [18–21], компоненты которой опосредуют не только действие проангиогенных факторов, но и выполняют важную роль в активации различных митогенных путей, а также в процессах метастазирования [22–24]. Дозозависимость проопухолевых эффектов NO обеспечивается через регуляцию экспрессии NO-синтаз и метаболическую регуляцию их активности. Центральным звеном регуляции активности ферментов является доступность субстрата – аргинина и уровень ингибитора – асимметричного диметиларгинина (ADMA) [23]. Кроме того, NO может быть получен из нитрата и нитрита, особенно в гипоксических условиях [25]. Также показана важная роль в канцерогенезе второго продукта реакции – цитруллина, участвующего в метаболической перестройке и в процессах цитруллинирования белков, сопровождающих опухолевую прогрессию [26–28].

Цель исследования состояла в изучении уровня компонентов NO-системы у самцов мышей в процессе роста перевивной меланомы B16/F10 на фоне ХрБ.

Материал и методы

Самцов мышей линии C57BL/6 (n=66) 8-недельного возраста с начальной массой 21–22 г получали из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий «Андреевка» ФМБА» (Московская область). Линия мышшиной меланомы B16/F10 была получена из РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (г. Москва). Работу с животными проводили в соответствии с требованиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению

медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследование проводили в следующих группах: интактные самцы ($n=7$), контрольная группа – модель хронической нейрогенной боли (ХрБ) ($n=7$), группа сравнения – стандартная подкожная перевивка меланомы B16/F10 ($n=25$), основная группа – подкожная перевивка меланомы B16/F10 через 2 нед после создания модели ХрБ ($n=27$). Животных из основной группы сравнивали с контрольной группой (с ХрБ), группу сравнения (рост меланомы) – с интактными мышами. Моделирование ХрБ перевязкой седалищного нерва с обеих сторон, процедура перевивки меланомы B16/F10, ход эксперимента и подготовка гомогенатов описаны ранее [11, 16]. Все процедуры проводили в соответствии с международными правилами работы с животными (European Communities Council Directive, 86/609/EEC). Методами ИФА определяли концентрации NOS-2, NOS-3 (Cloud-Clone Corp., США), L-аргинина, L-цитруллина, асимметричного диметиларгинина АДМА (Immundiagnostik, Германия), общего нитрита (R&D systems, США) и нитротирозина (NycultBiotech, Нидерланды). Полученные результаты пересчитывали на грамм ткани.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.0, в каждой группе определяли среднее значение $\pm$ стандартная ошибка. Значимость различий между группами оценивали с помощью критериев Стьюдента и Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$, при $0,05<p<0,1$ считали, что различия обнаружены на уровне статистической тенденции.

Результаты

В коже самцов мышей с хронической болью по сравнению с группой интактных самцов (табл. 1) обнаружено очень значительное увеличение концентрации NOS-3 и NOS-2 – в 34,7 и в 10,2 раза соответственно ($p<0,001$), их ингибитора АДМА – в 1,96 раза ($p<0,05$). Концентрация общего нитрита была ниже в 2,4 раза ($p<0,001$).

У самцов мышей из группы сравнения в не пораженной опухолью коже на 1-й нед после перевивки опухоли статистически значимо была снижена концентрация NOS-3 – в 4,4 раза ($p<0,01$), цитруллина – на 46,8 % ($p<0,01$) и нитротирозина – на 31,6 % ($p<0,05$), при этом концентрация АДМА была увеличена на 61,5 % ($p<0,05$) по сравнению с уровнем у интактных животных. На 2-й нед, при появлении опухоли в коже самцов оставалась по-прежнему сниженной концентрация NOS-3 и цитруллина – в среднем в 2,55 раза ($p<0,01$), однако при этом наблюдалось повышение концентрации общего нитрита в 1,82 раза ($p<0,05$) по сравнению с уровнем у интактных животных. На 3-й нед экспе-

римента значимо изменялись практически все исследованные показатели: снизились концентрации NOS-3 в 3,7 раза, NOS-2 на 34,9 %, цитруллина на 47,7 %, нитротирозина на 23,8 % ($p<0,05$ – $p<0,01$), выросли концентрации АДМА в 3,0 раза и аргинина в 1,75 раза ($p<0,05$ – $p<0,01$) по сравнению с уровнем у интактных животных.

В непораженной опухолью коже на протяжении 3 нед у самцов мышей основной группы концентрация NOS-3 оставалась значительно выше уровня в группе сравнения – в среднем в 83 раза ($p<0,001$), однако ниже по сравнению с уровнем в контрольной группе (хроническая боль) – в среднем на 39 % ($p<0,05$; $p<0,001$). Концентрация NOS-2 статистически значимо снизилась к 3-й нед, достигнув минимального уровня за весь период наблюдения – на 42 % ниже, чем на предыдущих сроках ($p<0,001$). При этом она оставалась в среднем в 4,7 раза ($p<0,001$) выше значений в группе сравнения, но ниже уровня в контрольной группе в 3,2 раза ($p<0,001$). Концентрация АДМА на протяжении 3 нед наблюдения не изменялась, оставаясь выше уровня как в контрольной группе – в среднем на 50 % ($p<0,01$ – $0,05<p<0,1$), так и в группе сравнения – в среднем в 2,1 раза ($p<0,001$).

Концентрация аргинина на протяжении 3 нед после перевивки опухоли также статистически значимо не изменялась и не отличалась от уровня в контрольной группе, оставаясь выше уровня в группе сравнения в среднем на 74 % ($p<0,001$). Концентрация общего нитрита была статистически значимо повышена на 1-й нед – на 68,7 % ($p<0,05$) по сравнению с контролем, но к 3-й нед она снижалась, достигая значений в контрольной группе, при этом становясь статистически значимо ниже значений в группе сравнения в 2,3 раза ($p<0,001$). Концентрация цитруллина в процессе роста опухоли на фоне боли постепенно увеличивалась, достигая значимо более высоких значений, чем на соответствующем предыдущем сроке наблюдения, а также по сравнению с уровнем в контрольной группе и в группе сравнения: к 3-й нед – в 4,7 раза ($p<0,001$) и в 8,9 раза ($p<0,001$) соответственно (табл. 1).

У самцов мышей из группы сравнения в ткани опухоли (табл. 2) было обнаружено, что на 2-й нед (появление опухоли) концентрация NOS-3 была значимо снижена – в 3,2 раза ($p<0,01$), а концентрация АДМА увеличена в 6,6 раза ($p<0,001$) по сравнению с уровнем в здоровой коже интактных самцов. На 3-й нед эксперимента концентрация NOS-3 была значимо выше значения на 2-й нед в 2,4 раза ($p<0,05$) и не отличалась от уровня в здоровой коже интактных самцов. Концентрация NOS-2 была в среднем на 47,4 % ниже, чем на 2-й нед роста и чем в коже интактных самцов ($p<0,05$ – $p<0,01$). Выявлено статистически значимое увеличение концентрации АДМА – в 6,3 раза ($p<0,001$) по сравнению с уровнем в коже интактных животных. Изменение концентраций аргинина,

Таблица 1/Table 1

Динамика концентрации компонентов NO-системы в коже самцов мышей
Changes in the concentration of NO-system components in the skin of male mice

Группы экспериментальных животных/ Groups of experimental animals	NOS-3, нг/г ткани/ NOS-3, ng/g tissue	NOS-2, нг/г ткани/ NOS-2, ng/g tissue	АДМА, мкМ/г ткани/ ADMA μ M / g tissue	Аргинин, мкМ/г ткани/ Arginine, μ M / g tissue	Общий нитрит, мкМ/г ткани/ Total nitrite, μ M / g tissue	L-цитруллин, мкМ/г ткани/ L-citrullin, μ M / g tissue	Нитротирозин, нМ/г ткани/ Nitrotyrosin, nM / g tissue
Кожа интактная/ Intact skin	0,48 $\pm$ 0,03	0,96 $\pm$ 0,11	0,26 $\pm$ 0,02	72,5 $\pm$ 6,5	9,6 $\pm$ 0,7	21,8 $\pm$ 1,4	0,96 $\pm$ 0,07
Кожа на фоне ХрБ (контроль)/ Skin with presence of chronic pain (control)	16,2 $\pm$ 1,6 $p_1 < 0,001$	9,8 $\pm$ 1,1 $p_1 < 0,001$	0,51 $\pm$ 0,08 $p_1 < 0,05$	102,5 $\pm$ 12,9 $0,1 > p_1 > 0,05$	4,1 $\pm$ 0,6 $p_1 < 0,001$	21,8 $\pm$ 1,8	1,1 $\pm$ 0,01
1-я нед роста B16/F10/Week 1 of B16/F10 growth							
Группа сравнения/ Comparison group	0,11 $\pm$ 0,01 $p_1 < 0,01$	1,26 $\pm$ 0,17	0,42 $\pm$ 0,03 $p_1 < 0,05$	62,9 $\pm$ 5,8	10,3 $\pm$ 1,8	11,6 $\pm$ 0,9 $p_1 < 0,01$	0,66 $\pm$ 0,02 $p_1 < 0,05$
Основная группа/ Main group	10,1 $\pm$ 0,4 $p_1 < 0,001$ $p_k < 0,001$ $p_4 < 0,001$	5,1 $\pm$ 0,2 $p_1 < 0,001$ $p_k < 0,001$ $p_4 < 0,001$	0,86 $\pm$ 0,06 $p_1 < 0,001$ $p_k < 0,01$ $p_4 < 0,001$	122,8 $\pm$ 3,8 $p_1 < 0,001$ $p_k < 0,001$ $p_4 < 0,001$	6,85 $\pm$ 0,9 $p_1 < 0,05$ $p_k < 0,05$	48,6 $\pm$ 4,1 $p_1 < 0,01$ $p_k < 0,01$ $p_4 < 0,001$	0,82 $\pm$ 0,09 $p_k < 0,05$
2-я нед роста B16/F10/Week 2 of B16/F10 growth							
Группа сравнения/ Main group	0,19 $\pm$ 0,03 $p_1 < 0,01$	1,1 $\pm$ 0,2	0,32 $\pm$ 0,04	73,3 $\pm$ 4,8	17,5 $\pm$ 1,6 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	8,5 $\pm$ 1,1 $p_1 < 0,001$ $0,1 > p_2 > 0,05$	0,8 $\pm$ 0,08
Основная группа/ Main group	13,8 $\pm$ 1,0 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_4 < 0,001$	5,57 $\pm$ 0,48 $p_1 < 0,001$ $p_k < 0,01$ $p_4 < 0,001$	0,73 $\pm$ 0,06 $p_1 < 0,001$ $p_k < 0,05$ $p_4 < 0,001$	112,1 $\pm$ 4,7 $p_1 < 0,001$ $p_k < 0,001$ $p_4 < 0,001$	3,27 $\pm$ 0,28 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	81,6 $\pm$ 2,4 $p_1 < 0,001$ $p_k < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	0,94 $\pm$ 0,07
3-я нед роста B16/F10/Week 3 of B16/F10 growth							
Группа сравнения/ Comparison group	0,13 $\pm$ 0,01 $p_1 < 0,001$	0,62 $\pm$ 0,06 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,79 $\pm$ 0,09 $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,001$	127,3 $\pm$ 9,2 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,001$	8,08 $\pm$ 0,78 $p_3 < 0,001$	11,4 $\pm$ 1,4 $p_1 < 0,05$	0,73 $\pm$ 0,04 $p_1 < 0,05$
Основная группа/ Main group	10,9 $\pm$ 1,2 $p_1 < 0,001$ $p_k < 0,05$ $0,05 < p_3 < 0,1$ $p_4 < 0,001$	3,1 $\pm$ 0,2 $p_1 < 0,001$ $p_k < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	0,69 $\pm$ 0,05 $p_1 < 0,001$ $0,05 < p_k < 0,1$	128,8 $\pm$ 6,8 $p_1 < 0,001$	3,5 $\pm$ 0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	102,0 $\pm$ 4,7 $p_1 < 0,001$ $p_k < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	0,87 $\pm$ 0,06

Примечание: статистически значимые различия: p_k – относительно уровня в контроле – кожа животных с хронической болью; p_1 – относительно уровня у интактных животных; p_2 – относительно уровня на 1-й нед роста меланомы в соответствующей группе; p_3 – относительно уровня на 2-й нед роста меланомы в соответствующей группе; p_4 – относительно уровня в группе сравнения на соответствующем сроке наблюдения.

Notes: statistically significant differences: p_k – relative to the level in the control – the skin of animals with chronic pain, p_1 – relative to the level in intact animals, p_2 – relative to the level at 1 week of melanoma growth in the corresponding group, p_3 – relative to the level at 2 weeks of melanoma growth in the corresponding group, p_4 – relative to the level in the comparison group at the appropriate follow-up period.

цитруллина и нитротирозина обнаружено только на уровне статистической тенденции в сравнении с показателями в коже интактных самцов.

У самцов мышей основной группы в ткани опухоли было выявлено, что концентрация NOS-3 в течение 3-х нед наблюдения значимо не изменялась и была многократно выше уровня значений в ткани опухоли самцов мышей группы сравнения, оставаясь стабильно ниже уровня в коже мышей контрольной группы (хроническая боль) – в среднем на 34 % ($p < 0,05$ – $p < 0,01$). В отличие от этого концентрация NOS-2 с течением времени статистически значимо снижалась как по сравнению с уровнем

на 1-й нед после перевивки – в среднем на 45 % ($p < 0,01$ – $p < 0,001$), так и по сравнению с уровнем в коже мышей контрольной группы – до 4,3 раза на 3-й нед ($p < 0,001$). При этом концентрация NOS-2 оставалась значительно выше уровня фермента в ткани опухоли в группе сравнения – в среднем в 3,3 раза ($p < 0,001$). Концентрация АДМА в ткани опухоли на протяжении трех недель была ниже в среднем в 2 раза ($p < 0,05$ – $p < 0,001$), чем в коже животных контрольной группы, и ниже уровня в опухоли самцов группы сравнения – в среднем в 4,8 раза ($p < 0,001$).

Концентрация аргинина на 1-й нед была в 4,5 раза ($p < 0,001$) ниже ее уровня в коже мышей

Таблица 2/Table 2

Динамика концентрации компонентов NO-системы в ткани опухоли у самцов мышей
Changes in the concentration of NO-system components in the tumor tissue in male mice

Группы экспериментальных животных/ Groups of experimental animals	NOS-3, нг/г ткани/ NOS-3, ng/g tissue	NOS-2, нг/г ткани/ NOS-2, ng/g tissue	АДМА, мкМ/г ткани/ ADMA μM / g tissue	Аргинин, мкМ/г ткани/ Arginine, μM / g tissue	Общий нитрит, мкМ/г ткани/ Total nitrite, μM / g tissue	L-цитруллин, мкМ/г ткани/ L-citrullin, μM / g tissue	Нитротирозин, нМ/г ткани/ Nitrotyrosin, nM / g tissue
Кожа интактная/ Intact skin	0,48 ± 0,03	0,96 ± 0,11	0,26 ± 0,02	72,5 ± 6,5	9,6 ± 0,7	21,8 ± 1,4	0,96 ± 0,07
Кожа на фоне боли (контроль)/ Skin with presence of chronic pain (control)	16,2 ± 1,6 p ₁ <0,001	9,8 ± 1,1 p ₁ <0,001	0,51 ± 0,08 p ₁ <0,05	102,5 ± 12,9 0,1>p ₁ >0,05	4,1 ± 0,6 p ₁ <0,001	21,8 ± 1,8	1,1 ± 0,014
1-я нед роста B16/F10/Week 1 of B16/F10 growth							
Группа сравнения/ Comparison group	Опухоль отсутствует/no tumor						
Основная группа/ Main group	11,0 ± 0,7 p _k <0,01	4,82 ± 0,39 p _k <0,001	0,16 ± 0,02 p _k <0,001	22,9 ± 2,5 p _k <0,001	5,59 ± 0,7	80,4 ± 2,6 p _k <0,001	1,16 ± 0,1
2-я нед роста B16/F10/Week 2 of B16/F10 growth							
Группа сравнения/ Comparison group	0,15 ± 0,02 p ₁ <0,01	1,2 ± 0,06	1,71 ± 0,22 p ₁ <0,001	79,6 ± 6,1	11,8 ± 1,5	25,7 ± 1,9	1,04 ± 0,09
Основная группа/ Main group	11,1 ± 1,1 p _k <0,05 p ₄ <0,001	3,0 ± 0,4 p _k <0,001 p ₂ <0,01 p ₄ <0,001	0,44 ± 0,05 p ₂ <0,001 p ₄ <0,001	34,1 ± 2,6 p _k <0,001 p ₂ <0,01 p ₄ <0,001	5,80 ± 0,57 p _k <0,05 p ₄ <0,001	72,9 ± 8,4 p _k <0,001 p ₄ <0,001	1,29 ± 0,11
3-я нед роста B16/F10/Week 3 of B16/F10 growth							
Группа сравнения/ Comparison group	0,36 ± 0,037 p ₃ <0,05	0,56 ± 0,028 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	1,64 ± 0,13 p ₁ <0,001	51,3 ± 5,6 0,1>p ₁ >0,05 p ₃ <0,05	8,1 ± 0,8	15,0 ± 1,6 0,1>p ₁ >0,05 p ₃ <0,01	1,31 ± 0,18 0,1>p ₁ >0,05
Основная группа/ Main group	10,6 ± 0,8 p _k <0,01 p ₄ <0,001	2,27 ± 0,2 p _k <0,001 p ₄ <0,001	0,29 ± 0,02 p _k <0,05 p ₃ <0,01 p ₄ <0,001	33,5 ± 2,6 p _k <0,001 p ₄ <0,01	5,69 ± 0,54 p _k <0,05 p ₄ <0,01	97,7 ± 4,7 p _k <0,001 p ₃ <0,05 p ₄ <0,001	1,25 ± 0,09

Примечание: статистически значимые различия: p_k – относительно уровня в контроле – кожа животных с хронической болью; p₁ – относительно уровня у интактных животных; p₂ – относительно уровня на 1-й нед роста меланомы в соответствующей группе; p₃ – относительно уровня на 2 неделе роста меланомы в соответствующей группе; p₄ – относительно уровня в группе сравнения на соответствующем сроке наблюдения.

Notes: statistically significant differences: p_k – relative to the level in the control – the skin of animals with chronic pain, p₁ – relative to the level in intact animals, p₂ – relative to the level at 1 week of melanoma growth in the corresponding group, p₃ – relative to the level at 2 weeks of melanoma growth in the corresponding group, p₄ – relative to the level in the comparison group at the appropriate follow-up period.

контрольной группы. По мере роста опухоли она выросла в среднем на 47 % (p<0,01) на 2–3-й нед после перевивки (по сравнению со значениями в ткани опухоли на 1-й нед), оставаясь, однако, по-прежнему ниже уровня в контрольной группе – в 3 раза и в группе сравнения – в среднем на 46 % (p<0,01–p<0,001). Концентрация общего нитрита в течение всего срока наблюдения была стабильно ниже уровня в опухоли мышей группы сравнения – в среднем на 40 % (p<0,01–p<0,001). При этом концентрация цитрулина была значительно более высокой, чем в коже животных контрольной группы – в 3,7–4,5 раза (p<0,001) и в ткани опухоли группы сравнения – в 2,8–6,5 раза (p<0,001), достигая максимального увеличения на 3-й нед.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что в состоянии хронической нейрогенной боли в коже самцов мышей наблюдаются неоднозначные изменения уровня компонентов NO-системы. С одной стороны, значительно выраженное увеличение концентрации обеих изоформ ферментов – эндотелиальной NOS-3 и индуцибельной NOS-2 – позволяет предположить активацию функционирования системы, при этом наблюдаемое снижение уровня общего нитрита может быть связано с активацией процесса нитрозилирования макромолекул. Важность данной модификации белков для ингибирования апоптоза и стимуляции пролиферации в клетках меланомы была показана ранее [29, 30]. Аналогичные, но менее выраженные изменения были обнаружены у самок мышей с хронической

болью [17]. Возможно, такие изменения способствуют формированию состояния воспаления в коже и более раннему появлению подкожных опухолей у мышей (самок и самцов) с ростом меланомы на фоне хронической нейрогенной боли [11, 12]. С другой стороны, увеличение уровня ингибитора NO-синтаз асимметричного диметиларгинина (АДМА), выявленное у самцов, может быть проявлением мобильной регуляции этих ферментов и метаболизма аргинина по другим путям, не связанным с работой NO-синтаз.

При росте опухоли после стандартной перевивки у самцов, в отличие от самок, изменения содержания компонентов NO-системы наблюдаются уже с 1-й нед роста опухоли [17]. В непораженной коже и в ткани опухоли наблюдаются снижение уровня ферментов и цитруллина, нарастание уровня аргинина и АДМА, что может свидетельствовать об ингибировании работы системы NO-синтаз в отличие от самок [17].

В динамике роста меланомы B16 на фоне хронической нейрогенной боли в коже и в опухоли у самцов мышей наблюдался значительно более высокий уровень изоформ NOS-3 и NOS-2, чем в группе со стандартной перевивкой опухоли и чем у самок мышей [17]. Это является признаком более активного функционирования системы NO-синтаз у самцов мышей, особенно на 1-й нед роста опухоли на фоне боли, когда был обнаружен максимальный уровень NOS-2 и общего нитрита в коже и максимальный уровень NOS-2 и минимальный уровень АДМА и аргинина в опухоли. Возможно, этим объясняется большая скорость роста опухолей у самцов [12].

Экспрессия и активность NOS-3 увеличиваются при активации сигнального пути VEGFA [31, 32]. На модели меланомы, выросшей у мышей с дефицитом эндотелиальной NOS-3, было обнаружено, что опухоль имела меньшее количество сосудов по сравнению с меланомой, выросшей у животных дикого типа. При этом на этой же модели показано, что удаление индуцибельной NOS-2 в стромальных клетках не влияло на ангиогенез и морфологию сосудов [31]. Однако в исследовании H. Vahora et al. показано, что активация транскрипции NOS-2 опосредует участие других факторов в процессе ангиогенеза (EGF, COX-2, ANGPTL4) [22].

Отличительной особенностью являлось стабильное нарастание уровня цитруллина в коже в динамике роста опухоли на фоне боли, а также значительно

более высокий уровень цитруллина в ткани опухоли у самцов в основной группе, чем у самцов в группе сравнения и у самок в основной группе [17]. Известно, что накопление цитруллина может быть связано как со значительной активацией NO-синтаз, так и с ингибированием его реакции с аспаратом в реакциях синтеза аргинина из цитруллина за счет снижения экспрессии фермента аргинин-сукцинат-синтетазы (ACSC1), показанного для некоторых видов опухолей, в том числе для меланомы [33, 34]. Однако в условиях настоящего эксперимента у животных после стандартной перевивки меланомы B16 таких выраженных изменений концентрации цитруллина не обнаружено. Снижение экспрессии ACSC1 и ингибирование таким образом синтеза аргинин-сукцината поддерживает пул аспартата для синтеза нуклеотидов и обеспечивает активность пролиферации опухолевых клеток, способствуя прогрессированию опухоли [23, 26, 35].

Кроме того, в данном исследовании обнаружена динамика концентрации ингибитора NO-синтаз АДМА, которая в комплексе с изменениями других показателей, на наш взгляд, может свидетельствовать об активации на определенных этапах роста опухоли NOS-независимого метаболизма аргинина (через аргиназу и/или другие ферменты его деградации): при обычном росте меланомы B16 у самцов мышей это отмечалось в ткани опухоли на 2–3 нед после перевивки, в группе с ростом меланомы на фоне хронической боли такая картина наблюдалась в непораженной коже на 1-й и 2-й нед после перевивки опухоли. В то время как в ткани опухоли отмечалось более активное функционирование системы NO-синтаз в течение 3-х нед наблюдения в отличие от самок [17].

Заключение

Таким образом, у самцов мышей при росте меланомы B16 на фоне хронической нейрогенной боли уже с 1-й нед после перевивки наблюдалось более активное функционирование NO-системы, чем после стандартной перевивки опухоли и чем у самок мышей, создавая условия для NO-зависимой стимуляции роста опухоли. Отличительной особенностью был значительно более высокий уровень цитруллина в коже и опухоли у самцов, в отличие от меланомы после стандартной перевивки, что может свидетельствовать об ингибировании синтеза аргинина и формировании опухоли, аутокотрофной по аргинину.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. van Hecke O., Austin S.K., Khan R.A., Smith B.H., Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014 Apr; 155(4): 654–662. doi: 10.1016/j.pain.2013.11.013.
2. Каприн А.Д., Абузарова Г.Р., Хороненко В.Э., Алексеева Г.С., Костин А.А., Старинский В.В., Алексеев Б.Я., Александрова Л.М. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических пациентов. М., 2015. 48 с. [Kaprin A.D., Abuzarova G.R., Khoronenko V.E., Alekseeva G.S., Kostin A.A., Starinskiy V.V., Alekseev B.Ya., Alexandrova L.M.

Pharmacotherapy of chronic pain syndrome in cancer patients. Moscow, 2015. 48 p. (in Russian)].

3. Mulvey M.R., Boland E.G., Bouhassira D., Freynhagen R., Hardy J., Hjermstad M.J., Mercadante S., Pérez C., Bennett M.I. Neuropathic pain in cancer: systematic review, performance of screening tools and analysis of symptom profiles. *Br J Anaesth*. 2017 Oct 1; 119(4): 765–774. doi: 10.1093/bja/aex175.

4. Rosen S., Ham B., Mogil J.S. Sex differences in neuroimmunity and pain. *J Neurosci Res*. 2017 Jan 2; 95(1–2): 500–508. doi: 10.1002/jnr.23831.

5. Price T.J., Ray P.R. Recent advances toward understanding the mysteries of the acute to chronic pain transition. *Curr Opin Physiol.* 2019 Oct; 11: 42–50. doi: 10.1016/j.cophys.2019.05.015.
6. Vacca V., Marinelli S., Pieroni L., Urbani A., Luvisetto S., Pavone F. Higher pain perception and lack of recovery from neuropathic pain in females: a behavioural, immunohistochemical, and proteomic investigation on sex-related differences in mice. *Pain.* 2014; 155(2): 388–402. doi: 10.1016/j.pain.2013.10.027.
7. Rovner G.S., Sunnerhagen K.S., Björkdahl A., Gerdle B., Börsbo B., Johansson F., Gillanders D. Chronic pain and sex-differences; women accept and move, while men feel blue. *PLoS One.* 2017 Apr 25; 12(4): e0175737. doi: 10.1371/journal.pone.0175737.
8. El Sharouni M.A., Witkamp A.J., Sigurdsson V., van Diest P.J., Louwman M.W.J., Kukutsch N.A. Sex matters: men with melanoma have a worse prognosis than women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Nov; 33(11): 2062–2067. doi: 10.1111/jdv.15760.
9. Yuan T.A., Lu Y., Edwards K., Jakowatz J., Meyskens F.L., Liu-Smith F. Race-, Age-, and Anatomic Site-Specific Gender Differences in Cutaneous Melanoma Suggest Differential Mechanisms of Early- and Late-Onset Melanoma. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16(6): 908. doi: 10.3390/ijerph16060908.
10. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К., Черярина Н.Д., Димитриади С.Н., Пржедецкий Ю.В. Влияние роста периферийных меланом B16/F10 на функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной осей организма у самок и самцов мышей. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2017; 3–2(195–2): 118–124. [Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Treptaki L.K., Cheryarina N.D., Dimitriadi S.N., Przhedetskiy Y.V. Influence of transplantable B16/F10 melanoma growth on hypothalamic-pituitary-adrenal and thyroid axes in male and female mice. Bulletin of higher education institutes north caucasus region natural sciences. 2017; 3–2(195–2): 118–124. (in Russian)].
11. Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М., Каплиева И.В., Трепятаки 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., Treptaki L.K., Bandovkina V.A., Rozenko L.Ya., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A. Some mechanisms of increasing malignancy of B16/F10 melanoma in female mice with chronic pain. Russian Journal of Pain. 2017; 2(53): 14–20. (in Russian)].
12. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Немашкова Л.А. Влияние хронической нейропатической боли на течение злокачественного процесса меланомы B16/F10 у самок мышей. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2019; 1(201): 106–111. [Kit O.I., Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Treptaki L.K., Bandovkina V.A., Nesukubina I.V., Surikova E.I., Cheryarina N.D., Pogorelova J.A., Nemashkalova L.A. Influence of chronic neuropathic pain on the course of malignant B16/F10 melanoma in male mice. Bulletin of higher education institutes North Caucasus region. Natural sciences. 2019; 1(201): 106–111. (in Russian)].
13. Bonnet C.S., Walsh D.A. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44(1): 7–16. doi: 10.1093/rheumatology/keh344.
14. Llorián-Salvador M., González-Rodríguez S. Painful Understanding of VEGF. *Front Pharmacol.* 2018 Nov 6; 9: 1267. doi: 10.3389/fphar.2018.01267.
15. Calvo M., Dawes J.M., Bennett D.L. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *Lancet Neurol.* 2012 Jul; 11(7): 629–42. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70134-5.
16. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К., Бандовкина В.А., Розенко Л.Я., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А. Регуляция ангиогенеза факторами роста в интактной и патологически измененной коже самок мышей при злокачественной меланоме, развивающейся на фоне хронической боли. Российский журнал боли. 2017; 3–4(54): 17–25. [Keith O.I., Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Treptaki L.K., Bandovkina V.A., Rozenko L.Ya., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A. Regulation of angiogenesis by growth factors in intact and pathologically altered skin of female mice with malignant melanoma developing against the background of chronic pain. Russian Journal of Pain. 2017; 3–4(54): 17–25. (in Russian)].
17. Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М., Сурикова Е.И., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Трепятаки Л.К., Погорелова Ю.А., Сидоренко Ю.С. Динамика концентрации компонентов NO-системы в процессе роста меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли у самок мышей. Вопросы онкологии. 2019; 65(6): 898–903. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kotieva I.M., Surikova E.I., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Treptaki L.K., Pogorelova J.U.A., Sidorenko Yu.S. Dynamics of concentrations of no-system components during B16/F10 melanoma growth in female mice with chronic neurogenic pain. Problems in Oncology. 2019; 65(6): 898–903. (in Russian)].
18. Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Айрапетов К.Г., Нескубина И.В., Шалашина Е.В., Немашкова Л.А., Качесова П.С. Содержание производных оксида азота в крови онкологических больных с церебральными метастазами с различной степенью эндогенной интоксикации. Сибирский онкологический журнал. 2009; (6): 44–47. [Goroshinskaya I.A., Surikova E.I., Airapetov K.G., Nesukubina I.V., Shalashnaya E.V., Nemashkalova L.A., Kachesova P.S. The content of nitric oxide derivatives in the blood of cancer patients with cerebral metastases with varying degrees of endogenous intoxication. Siberian Journal of Oncology. 2009; (6): 44–47. (in Russian)].
19. Somasundaram V., Basudhar D., Bharadwaj G., No J.H., Ridnour L.A., Cheng R.Y.S., Fujita M., Thomas D.D., Anderson S.K., McVicar D.W., Wink D.A. Molecular Mechanisms of Nitric Oxide in Cancer Progression, Signal Transduction, and Metabolism. *Antioxid Redox Signal.* 2019 Mar 10; 30(8): 1124–1143. doi: 10.1089/ars.2018.7527.
20. Saleh A., Stathopoulou M.G., Dadé S., Ndiaye N.C., Azimi-Nezhad M., Murray H., Masson C., Lamont J., Fitzgerald P., Visvikis-Siest S. Angiogenesis related genes NOS3, CD14, MMP3 and IL4R are associated to VEGF gene expression and circulating levels in healthy adults. *BMC Med Genet.* 2015 Oct 5; 16: 90. doi: 10.1186/s12881-015-0234-6.
21. Yang Y., Zhang J., Liu Y., Zheng Y., Bo J., Zhou X., Wang J., Ma Z. Role of nitric oxide synthase in the development of bone cancer pain and effect of L-NMMA. *Mol Med Rep.* 2016; 13(2): 1220–6. doi: 10.3892/mmr.2015.4647.
22. Vahora H., Khan M.A., Alalami U., Hussain A. The Potential Role of Nitric Oxide in Halting Cancer Progression Through Chemoprevention. *J Cancer Prev.* 2016 Mar; 21(1): 1–12. doi: 10.15430/JCP.2016.21.1.1.
23. Keshet R., Erez A. Arginine and the metabolic regulation of nitric oxide synthesis in cancer. *Dis Model Mech.* 2018 Aug 6; 11(8): dmm033332. doi: 10.1242/dmm.033332.
24. Mishra D., Patel V., Banerjee D. Nitric Oxide and S-Nitrosylation in Cancers: Emphasis on Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl).* 2020 Jan 22; 14: 1178223419882688. doi: 10.1177/1178223419882688.
25. Lundberg J.O., Weitzberg E., Gladwin M.T. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2008 Feb; 7(2): 156–67. doi: 10.1038/nrd2466.
26. Nagamani S.C., Erez A. A metabolic link between the urea cycle and cancer cell proliferation. *Mol Cell Oncol.* 2016 Feb 18; 3(2): e1127314. doi: 10.1080/23723556.2015.1127314.
27. Song S., Yu Y. Progression on Citrullination of Proteins in Gastrointestinal Cancers. *Front Oncol.* 2019 Jan 23; 9: 15. doi: 10.3389/fonc.2019.00015.
28. Yuzhalin A.E. Citrullination in Cancer. *Cancer Res.* 2019 Apr; 79(7): 1274–84. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2797.
29. Qin Y., Kwon J., Li L., Rosenblatt K.P., Zhang S., Chen L., Jayachandran G., Grimm E.A. The S-nitrosylation-mediated modification of p53 leads to altered DNA binding and associates with inactivity of p53 in human melanoma cells. *Cancer Research.* 2012; 72 (8 Suppl.): 4988–88. doi: 10.1158/1538-7445.AM2012-4988.
30. Lopez-Rivera E., Jayaraman P., Parikh F., Davies M.A., Ekmekcioglu S., Izadmehr S., Milton D.R., Chipuk J.E., Grimm E.A., Estrada Y., Aguirre-Ghiso J., Sikora A.G. Inducible nitric oxide synthase drives mTOR pathway activation and proliferation of human melanoma by reversible nitrosylation of TSC2. *Cancer Res.* 2014; 74(4): 1067–78. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0588.
31. Kashiwagi S., Izumi Y., Gohongi T., Demou Z.N., Xu L., Huang P.L., Buerk D.G., Munn L.L., Jain R.K., Fukumura D. NO mediates mural cell recruitment and vessel morphogenesis in murine melanomas and tissue-engineered blood vessels. *J Clin Invest.* 2005 Jul; 115(7): 1816–27. doi: 10.1172/JCI24015.
32. Lankhorst S., Kappers M.H., van Esch J.H., Danser A.H., van den Meiracker A.H. Hypertension during vascular endothelial growth factor inhibition: focus on nitric oxide, endothelin-1, and oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Jan 1; 20(1): 135–45. doi: 10.1089/ars.2013.5244.
33. Dillon B.J., Prieto V.G., Curley S.A., Ensor C.M., Holsberg F.W., Bomalaski J.S., Clark M.A. Incidence and distribution of argininosuccinate synthetase deficiency in human cancers: a method for identifying cancers sensitive to arginine deprivation. *Cancer.* 2004; 100(4): 826–33. doi: 10.1002/cncr.20057.
34. Wu L., Li L., Meng S., Qi R., Mao Z., Lin M. Expression of argininosuccinate synthetase in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Feb; 28(2): 365–8. doi: 10.1111/jgh.12043.
35. Rabinovich S., Adler L., Yizhak K., Sarver A., Silberman A., Agron S., Stettner N., Sun Q., Brandis A., Helbling D., Korman S., Itzkovitz S., Dimmock D., Ulitsky I., Nagamani S.C., Ruppert E., Erez A. Diversion of aspartate in ASS1-deficient tumours fosters de novo pyrimidine synthesis. *Nature.* 2015 Nov 19; 527(7578): 379–383. doi: 10.1038/nature15529.

Поступила/Received 13.02.2019
Принята в печать/Accepted 21.06.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: super.gormon@yandex.ru. SPIN-код: 1728-0329. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Котиева Инга Мовлиевна, доктор медицинских наук, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 3478-5811. ORCID: 0000-0003-0252-4708.

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.

Сурикова Екатерина Игоревна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2401-4115. AuthorID (РИНЦ): 301537. ORCID: 0000-0002-4318-7587.

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

Бандовкина Валерия Ахтямовна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8806-2641. ORCID: 0000-0002-2302-8271.

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

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.

Погорелова Юлия Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2168-8737. ORCID: 0000-0002-2674-9832.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кит Олег Иванович: критическая редакция с внесением важного интеллектуального содержания.

Котиева Инга Мовлиевна: разработка концепции эксперимента, анализ и интерпретация результатов.

Франциянц Елена Михайловна: анализ и интерпретация результатов, критическая редакция с внесением важного интеллектуального содержания.

Сурикова Екатерина Игоревна: написание текста, обзор литературы.

Каплиева Ирина Викторовна: разработка концепции эксперимента, анализ и интерпретация результатов.

Бандовкина Валерия Ахтямовна: редактирование рукописи.

Трепитаки Лидия Константиновна: сбор и статистическая обработка данных.

Нескубина Ирина Валерьевна: сбор и статистическая обработка данных, обзор литературы.

Погорелова Юлия Александровна: сбор и обработка данных, обзор литературы, подготовка иллюстраций.

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 National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: super.gormon@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Inga M. Kotieva, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-0252-4708.

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

Ekaterina I. Surikova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-4318-7587.

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

Valerija A. Bandovkina, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-2302-8271.

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

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

Julija A. Pogorelova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-2674-9832.

AUTOR CONTRIBUTION

Oleg I. Kit: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Inga M. Kotieva: study conception, data analysis.

Elena M. Frantsiyants: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Ekaterina I. Surikova: writing the manuscript, literature review.

Irina V. Kaplieva: study conception, data analysis.

Valerija A. Bandovkina: writing the manuscript.

Lidija K. Trepitaki: data collection, statistical analysis.

Irina V. Neskubina: data collection, statistical analysis, literature review.

Julija A. Pogorelova: data collection, literature review, creation of illustrations.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-76-81
УДК: 616.345-006.6-079.8

Для цитирования: Волков С.В., Лобанов С.Л., Терешков П.П. Значение факторов роста в дополнительной диагностике рака толстой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 76–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-76-81
For citation: Volkov S.V., Lobanov S.L., Tereshkov P.P. The importance of growth factors in the diagnosis of colon cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 76–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-76-81

ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА В ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

С.В. Волков, С.Л. Лобанов, П.П. Терешков

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия
Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а. E-mail: vsv_19@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – определить уровень факторов роста в сыворотке крови больных раком левой половины толстой кишки и оценить возможность использования этих данных в диагностике опухолевого процесса. **Материал и методы.** В основную группу вошло 63 пациента в возрасте от 20 до 75 лет, оперированных по поводу рака (аденокарциномы) левой половины ободочной кишки (нисходящий, сигмовидный, ректосигмоидный отделы) I (T1–2N0M0), II (T3–4aN0M0) и III (T1–2N1M0) стадии. У 5 пациентов был выявлен метастаз в одном регионарном лимфоузле. Остальные пациенты были без регионарного метастазирования. У всех пациентов до госпитализации опухоль была подтверждена посредством колоноскопии с последующим гистологическим исследованием. Группу клинического сравнения в количестве 25 человек составили пациенты с хроническим геморроем вне обострения, которым проводилась колоноскопия. Забор крови у пациентов основной группы осуществлялся в день операции до ее начала. У пациентов группы клинического сравнения кровь брали после исключения рака толстой кишки (после колоноскопии). Исследование крови осуществлялось с помощью тест-системы (BioLegend): мультиплексный набор для определения факторов роста (Angiopoietin-2, (Ang-2), EGF, EPO, FGF-basic, G-CSF, GM-CSF, HGF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, SCF, TGF- α , VEGF). **Результаты.** В среднем у онкологических пациентов уровень таких сравниваемых веществ, как EGF, HGF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, был выше, чем в контрольной группе, в несколько раз, что является статистически значимым ($p < 0,05$). Особенно ярко выраженная разница (более чем в 10 раз) установлена по уровню PDGF-AA. Кроме общих количественных изменений, установлена статистически значимая зависимость уровня исследуемых веществ: VEGF – с полом; Angioprotenin-2, G-CSF, EPO, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, VEGF – с возрастом пациента; TGF- α , HGF – со степенью дифференцировки опухоли. **Заключение.** Установлено, что изменения уровня биологически активных веществ, возникающие при раке толстой кишки, могут служить дополнительным диагностическим маркером при выявлении злокачественной опухоли.

Ключевые слова: рак толстой кишки, степень дифференцировки, факторы роста, диагностические маркеры, тест-системы, исследование крови.

THE IMPORTANCE OF GROWTH FACTORS IN THE DIAGNOSIS OF COLON CANCER

S.V. Volkov, S.L. Lobanov, P.P. Tereshkov

Chita State Medical Academy, Chita, Russia
39a, Gorkogo Street, 672090, Chita, Russia. E-mail: vsv_19@mail.ru

Abstract

Objective: to determine the level of growth factors in the blood serum of patients with left-sided colon cancer and to assess the feasibility of using these findings in the tumor detection. **Material and Methods.** The study group included 63 patients aged 20 to 75 years who underwent surgery for left-sided colon adenocarcinoma (descending, sigmoid, rectosigmoid) with stage I (T1–2N0M0), II (T3–4aN0M0), and III (T1–2N1M0). Only 5 patients developed metastases in one regional lymph node. The remaining patients had no regional metastases. In all patients, before hospitalization, the tumor was confirmed by colonoscopy followed by histological examination. The group of comparison consisted of 25 patients with chronic hemorrhoids without exacerbation, who underwent colonoscopy. In patients of the study group, blood tests were drawn on the day of surgery before its starting. In patients of the comparison group, blood was taken after excluding colon cancer (after colonoscopy). Blood tests were carried out using a test system (BioLegend): multiplex set for determining growth factors (Angiopoietin-2, (Ang-2), EGF, EPO, FGF-basic, G-CSF, GM-CSF, HGF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, SCF, TGF- α , VEGF). **Results.** In cancer patients, the levels of EGF, HGF, M-CSF, PDGF-AA, and PDGF-BB were several times higher than in the control group ($p < 0.05$). The level of PDGF-AA was 10 times higher in cancer patients than in controls. In addition to quantitative changes, statistically significant differences were observed between the VEGF level and sex of the patients; Angio protein-2, G-CSF, EPO, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, VEGF levels and the age of the patients; TGF- α , HGF levels and the histological grade of the tumor. **Conclusion.** It was found that changes in the level of biologically active substances that occur in colon cancer can serve as additional diagnostic markers for cancer detection.

Key words: colon cancer, differentiation grade, growth factors, diagnostic markers, test systems, blood tests.

Введение

Рак толстой кишки (РТК) занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости как у мужчин, так и у женщин [1]. Диагностика РТК представляет значительные трудности, так как клинически опухоль проявляет себя на поздних стадиях. В связи с этим более 70 % пациентов обращаются на III–IV стадии болезни. Известно, что РТК отличается по своей клинической агрессивности, часто имеют неблагоприятное течение и неудовлетворительные отдаленные результаты.

Учитывая указанные проблемы, поиск новых методов диагностики для наиболее раннего выявления рака толстой кишки и мониторинга состояния пациента является актуальным. При анализе немногочисленных, нередко противоречивых исследований, посвященных изучению динамики ряда биологически активных веществ, данное направление представляется достаточно перспективным. В ряде исследований установлено, что уровень некоторых факторов роста (EGF, HGF, TGF- β , VEGF, PDGF, IP-10, FGF-2, G-CSF, GM-CSF, TNF α и VEGF-A) [2–5] значительно отличается при РТК относительно контрольной группы. Указанные наблюдения могут свидетельствовать о перспективности этих показателей в качестве вероятных маркеров опухолевого процесса.

Цель исследования – определить уровень факторов роста в сыворотке крови больных раком левой половины толстой кишки и оценить возможность использования этих данных в диагностике опухолевого процесса.

Материал и методы

В основной группе было 63 пациента, оперированных в ГУЗ «Забайкальский краевой онкологиче-

ский диспансер» по поводу рака (аденокарциномы) левой половины ободочной кишки (нисходящий, сигмовидный, ректосигмовидный отделы) I (T1–2N0M0), II (T3–4aN0M0) и III (T1–2N1M0) стадии. Среди них 32 мужчины и 31 женщина в возрасте от 20 до 75 лет, средний возраст – $57,7 \pm 3,8$ года. Пациенты не получали какого-либо лечения в предоперационном периоде, во всех случаях до госпитализации опухоль была подтверждена при колоноскопии с последующим гистологическим исследованием. У 5 больных был выявлен метастаз в одном регионарном лимфоузле, остальные пациенты были без регионарного метастазирования. Группу клинического сравнения в количестве 25 человек составили пациенты с хроническим геморроем вне обострения, которым проводилась колоноскопия. Пациенты обеих групп дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Забор крови у пациентов основной группы осуществлялся в день операции до ее начала. У пациентов группы клинического сравнения кровь брали после исключения рака толстой кишки (после колоноскопии). Исследование крови осуществлялось с помощью тест-системы (BioLegend): мультиплексный набор для определения факторов роста (Angiopoietin-2, (Ang-2), EGF, EPO, FGF-basic, G-CSF, GM-CSF, HGF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, SCF, TGF- α , VEGF).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы Statistica версии 10.0. Проверка нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка, распределение принималось нормальным при $p > 0,05$. Для оценки значимости

статистических различий между исследуемыми группами при отсутствии нормального распределения переменных использовали непараметрический ранговый критерий Краскела–Уолиса. Сила корреляции оценивалась как статистически значимая при $p < 0,05$. Для анализа корреляционной связи между исследуемыми признаками применялись коэффициент корреляции Пирсона (для нормально распределённых переменных) и коэффициент корреляции Спирмена (если распределение переменных отличалось от нормального). Сила корреляционной связи между признаками оценивалась по коэффициенту r .

Результаты

Сравнение картины крови у больных основной группы и группы контроля выявило отличия в количественном составе некоторых факторов роста (табл. 1). При раке толстой кишки наблюдалась тенденция увеличения (EGF, HGF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB) уровня факторов роста. В среднем у онкологических пациентов уровень таких сравнимых веществ, как EGF, HGF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, был значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Самое большое отличие – более чем в 10 раз – установлено по уровню PDGF-AA.

Кроме общих количественных изменений, установлена значимая зависимость уровня исследуемых веществ от пола, возраста пациента, а также степени дифференцировки опухоли. Так, у мужчин с РТК уровень VEGF – 331,8 пг/мл был ниже, чем у женщин – 907,5 пг/мл (корреляция Спирмена – 0,318, корреляция Гамма – 0,367, корреляция Тау Кендалла – 0,261, $p = 0,001$; обратная корреляционная связь слабой силы). Пациенты, включенные в исследуемые группы, были разделены по возрасту на 2 подгруппы: моложе и старше 50 лет. Выявлено, что у больных старше 50 лет уровень Angioprotein-2, G-CSF, EPO, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, VEGF был значимо выше ($p < 0,05$), чем у пациентов до 50 лет (табл. 2). Кроме того, изменения уровня факторов роста (TGF- α , HGF) коррелировали со степенью дифференцировки опухоли (табл. 3). Выявленные закономерности свидетельствуют о наличии причинно-следственной связи колебаний уровня исследуемых веществ в плазме крови больных РТК. Изменение количественного состава указанных веществ может служить дополнительным диагностическим маркером рака толстой кишки.

Обсуждение

Одним из ведущих признаков неоплазии является избыточное деление опухолевых клеток, вызванное нарушениями регуляции процесса пролиферации. В связи с этим целесообразно остановиться на последовательности развития последней. В физиологических условиях клеточная пролиферация включает в себя следующие фазы: связывание фактора роста с его специфическим ре-

цептором → активация рецепторов фактора роста → активация белков внутреннего слоя клеточной мембраны, ядерных белков → репликация ДНК → вход и продвижение клетки по пути митотического цикла, ведущие к ее обязательному делению. В условиях опухоли основными механизмами её автономности являются: продукция опухолью для себя факторов роста, рецепторов к факторам роста, обеспечивающих свой собственный рост изнутри; уменьшение продукции опухолью кейлонов – ингибиторов факторов роста; способность опухоли организовать своё собственное микроокружение. Опухольеассоциированные фибробласты считаются наиболее важными элементами клеточного микроокружения опухоли, они являются активными участниками канцерогенеза [6]. Последние продуцируют сигнальные белки: HGF, инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), которые стимулируют пролиферацию клеток опухоли [7], экспрессируют факторы ангиогенеза, имеющие особое значение для развития опухоли: PDGF, VEGF [8], EGF, TGF- α , - β , FGF [9], что прослеживается и в нашем исследовании.

Подтверждена корреляционная связь между локализацией опухоли в кишке, гистологическим вариантом, стадией процесса и уровнем EGF [10]. При этом пол, возраст пациентов и степень дифференцировки опухоли не коррелировали с концентрацией исследуемых веществ [10, 11]. В настоящем исследовании выявлены значимые отличия по гендерному признаку. У мужчин с РТК уровень VEGF ниже, чем у женщин ($p < 0,05$), что может служить доказательством влияния опухолевого процесса на уровень указанных веществ в плазме крови. Наряду с этим выявлено, что у больных РТК в возрасте 50–75 лет уровень Angioprotein-2, G-CSF выше, чем у пациентов в возрасте 20–49 лет ($p < 0,05$). Вероятнее всего, гендерный признак и возраст пациента являются определяющими в формировании разных составляющих механизма автономности опухоли. Установленная зависимость определяется тонкими механизмами канцерогенеза, уходящими своей основой на молекулярный уровень. Для детализации этих механизмов необходимы более масштабные исследования.

В отличие от имеющихся в литературе сведений [10, 11], показана четкая корреляционная связь между степенью дифференцировки опухоли и уровнем TGF- α , HGF. Учитывая, что данные факторы роста синтезируются в самом начале формирования неоплазии, то особенности канцерогенеза в каждом конкретном случае определяют интенсивность и объёмы их выработки, а следовательно, оказывают влияние на степень дифференцировки опухоли в дальнейшем. Вместе с тем при изучении таких клинко-морфологических характеристик опухоли, как размер, форма роста, наличие болевого синдрома и опухолевого стеноза, статистически

Таблица 1/Table 1

Уровень исследуемых факторов роста (средние значения, пг/мл)

The level of the studied growth factors (average, pg/ml)

Факторы роста/ Growth factors	Основная группа/ Main group	Группа клинического сравнения/ Clinical comparison group	p
Angioprotein-2	9,5	9,8	>0,05
EGF	291	178,0	0,018
EPO	411	147,0	>0,05
FGF-basic	9,5	8,7	>0,05
G-CSF	23,1	15,5	>0,05
GM-CSF	3,4	3,1	>0,05
HGF	306,4	70,4	<0,0001
M-CSF	114,5	56,5	0,008
PDGF-AA	12027,4	1251,0	0,0004
PDGF-BB	14329,2	4338,1	0,022
CSF	49,7	36,8	>0,05
TGF- α	7,4	7,6	>0,05
VEGF	600,0	290,4	>0,05

Таблица 2/Table 2

Уровень исследуемых веществ у пациентов разных возрастных групп

The level of test substances in patients of different age groups

Параметры/ Parameters	Основная группа/ Main group		Группа клинического сравнения/ Clinical comparison group				
	Angiopro- tein-2	G-CSF	EPO	M-CSF	PDGF- AA	PDGF- BB	VEGF
Уровень вещества (пг/мл), 50–75 лет/ Substance level (pg/ml), 50–75 years old	12,7	26,4	245,6	95,2	4222,8	12074,8	536
Уровень вещества (пг/мл), 20–49 лет Substance level (pg/ml), 20–49 years old	3,8	10,7	104,5	43,3	661,7	3310,3	234,5
Корреляция Спирмена/ Spearman's correlation	0,037	0,06	-0,23	-0,314	-0,216	-0,252	-0,25
Корреляция Гамма/ Gamma correlation	0,026	0,08	-0,22	-0,314	-0,213	-0,258	-0,236
Корреляция Тей Кендалла/ Tau Kendall correlation	0,025	0,08	-0,17	-0,242	-0,164	-0,199	-0,182
p	0,022	0,04	0,037	0,013	0,037	0,022	0,051

Таблица 3/Table 3

Уровень исследуемых веществ у пациентов с разной степенью дифференцировки опухоли

The level of the studied substances in patients with different grades of tumor differentiation

Параметры/Parameters	TGF- α	HGF
Уровень вещества (пг/мл), высокодифференцированная аденокарцинома/ The level of the substance (pg/ml), highly differentiated adenocarcinoma	10,1	436,8
Уровень вещества (пг/мл), умереннодифференцированная аденокарцинома / The level of the substance (pg/ml), moderately differentiated adenocarcinoma	6,6	225,6
Корреляция Спирмена/Spearman's correlation	-0,29	-0,22
Корреляция Гамма/Gamma correlation	-0,357	-0,27
Корреляция Тей Кендалла/Tau Kendall correlation	-0,232	-0,17
p	0,013	0,048

достоверных отличий не обнаружено. Выявлены корреляционные связи между уровнем отдельных факторов роста и рядом клинико-морфологических признаков опухоли, что может быть использовано в клинической практике.

Заключение

Уровень содержания EGF, HGF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB в плазме крови больных РТК достоверно отличается от такового в группе людей с неопухолевой патологией, что может быть исполь-

зовано как дополнительный метод неинвазивной диагностики РТК. Выявлена корреляция между уровнем содержания: VEGF – с полом; Angiopoietin-2, G-CSF, EPO, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, VEGF – с возрастом пациента; TGF- α , HGF – со степенью дифференцировки опухоли. Указанные данные свидетельствуют о том, что патофизиологические процессы, протекающие во время канцерогенеза, имеют свои биологические особенности, которые требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Волков С.В., Лобанов С.Л. Критерии клинической агрессивности колоректального рака. Забайкальский медицинский вестник. 2018; 2: 69–76. [Volkov S.V., Lobanov S.L. Criteria for the clinical aggressiveness of colorectal cancer. Transbaikal Medical Bulletin. 2018; 2: 69–76. (in Russian)].
2. Üçüncü M., Serilmez M., Sarı M., Bademler S., Karabulut S. The Diagnostic Significance of PDGF, EphA7, CCR5, and CCL5 Levels in Colorectal Cancer. Biomolecules. 2019 Sep 9; 9(9): 464. doi: 10.3390/biom9090464.
3. Krzystek-Korpacka M., Zawadzki M., Kapturkiewicz B., Lewandowska P., Bednarska M., Gorska S., Witkiewicz W., Gamian A. Subsite heterogeneity in the profiles of circulating cytokines in colorectal cancer. Cytokine. 2018 Oct; 110: 435–441. doi: 10.1016/j.cyto.2018.05.015.
4. Lian G., Chen S., Ouyang M., Li F., Chen L., Yang J. Colon Cancer Cell Secretes EGF to Promote M2 Polarization of TAM Through EGFR/PI3K/AKT/mTOR Pathway. Technol Cancer Res Treat. 2019 Jan 1; 18: 1533033819849068. doi: 10.1177/1533033819849068.
5. Herrera A., Herrera M., Guerra-Perez N., Galindo-Pumariño C., Larriba M.J., García-Barberán V., Gil B., Giménez-Moyano S., Ferreira-Monteagudo R., Veguillas P., Candia A., Peña R., Pinto J., García-Bermejo M.L., Muñoz A., García de Herreros A., Bonilla F., Carrato A., Peña C. Endothelial cell activation on 3D-matrices derived from PDGF-BB-stimulated fibroblasts is mediated by Snail1. Oncogenesis. 2018 Sep 24; 7(9): 76. doi: 10.1038/s41389-018-0085-z.
6. Зибиров Р.Ф., Мозеров С.А. Характеристика клеточного микроокружения опухоли. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018; 2: 67–72. [Zibirov R.F., Mozerov S.A. Characterization of the tumor cell microenvironment. Oncology. Journal named after P.A. Herzen. 2018; 2: 67–72. (in Russian)].
7. Cirri P., Chiarugi P. Cancer-associated-fibroblasts and tumour cells: a diabolic liaison driving cancer progression. Cancer Metastasis Rev. 2012 Jun; 31(1–2): 195–208. doi: 10.1007/s10555-011-9340-x.
8. Kamińska K., Szczylik C., Bielecka Z.F., Bartnik E., Porta C., Lian F., Czarnecka A.M. The role of the cell-cell interactions in cancer progression. J Cell Mol Med. 2015 Feb; 19(2): 283–96. doi: 10.1111/jcmm.12408.
9. Светозарский Н.Л., Артифескова А.А., Светозарский С.Н. Фактор роста эндотелия сосудов: биологические свойства и практическое значение (обзор литературы). Медицина и образование в Сибири. 2015; 5: 20–32. [Svetozarsky N.L., Artifeksova A.A., Svetozarsky S.N. Vascular endothelial growth factor: biological properties and practical significance (literature review). Medicine and education in Siberia. 2015; 5: 20–32. (in Russian)].
10. Sinha A., Kumar S. Prognostic value of Epidermal growth factor receptor in colorectal carcinoma. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2018 March; 12(3): 1–4. doi: 10.7860/JCDR/2018/34864.11234.
11. Mouzakiti A., Nastos C., Vlachodimitropoulos D., Gennatas C., Kondi-Pafiti A., Voros D. Prognostic significance of EGFR and COX-2 expression in colorectal cancer and their association. A study in Greek population. J BUON. 2018 Jan-Feb; 23(1): 23–28.

Поступила/Received 19.06.2020
Принята в печать/Accepted 03.08.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Волков Степан Владимирович, ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Чита, Россия). E-mail: vsv_19@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8696-9562.

Лобанов Сергей Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом урологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Чита, Россия). ORCID: 0000-0003-1665-3754.

Терешков Павел Петрович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Чита, Россия). ORCID: 0000-0002-8601-3499.

ВКЛАД АВТОРОВ

Степан Владимирович Волков: сбор материала, подготовка текста, разработка концепции и дизайна исследования, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, редактирование.

Сергей Леонидович Лобанов: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование.

Павел Петрович Терешков: сбор материала, получение результатов.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Stepan V. Volkov, MD, Oncology Department, Chita State Medical Academy (Chita, Russia). E-mail: vsv_19@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8696-9562.

Sergey V. Lobanov, MD, Professor, Head of Surgery Department, Chita State Medical Academy (Chita, Russia). ORCID: 0000-0003-1665-3754.

Pavel P. Tereshkov, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Experimental and Clinical Biochemistry and Molecular Medicine, Chita State Medical Academy (Chita, Russia). ORCID: 0000-0002-8601-3499.

AUTHOR CONTRIBUTION

Stepan V. Volkov: data collection, study design and conception, statistical data analysis, editing of the manuscript.

Sergey V. Lobanov: study conception and design, data analysis, editing of the manuscript.

Pavel P. Tereshkov: data collection, data analysis and interpretation, critical revision for important intellectual content.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Оводенко Д.Л., Хабас Г.Н., Крейнина Ю.М., Серегин А.А., Алешикова О.И., Ашрафян Л.А. Рак шейки матки стадий IB2–IIIB: неоадъювантная химиотерапия, радикальные операции и выживаемость пациенток. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 82–89. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-82-89

For citation: Ovodenko D.L., Khabas G.N., Kreinina Yu.M., Seregin A.A., Aleshikova O.I., Ashrafyan L.A. Stage IB2–IIIB cervical cancer: neoadjuvant chemotherapy, radical surgery and patient survival. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 82–89. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-82-89

РАК ШЕЙКИ МАТКИ СТАДИЙ IB2–IIIB: НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ, РАДИКАЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОК

Д.Л. Оводенко¹, Г.Н. Хабас¹, Ю.М. Крейнина², А.А. Серегин¹,
О.И. Алешикова², Л.А. Ашрафян¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4. E-mail: ovodenko_d@mail.ru¹

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, г. Москва, Россия²
Россия, 17997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86²

Аннотация

Цель исследования – оценить результаты 5-летней безрецидивной выживаемости больных раком шейки матки стадий IB2–IIIB, пролеченных с применением неоадъювантной химиотерапии и радикальных операций. **Материал и методы.** Исследованы отдаленные результаты лечения 173 пациенток с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком шейки матки стадий IB2, IIB и IIIB. Больным проводили неоадъювантную химиотерапию с применением внутривенной инфузии цитостатиков (n=106) и внутриартериального их введения в сочетании с эмболизацией артерий опухоли (n=67). При достижении резектабельности выполняли радикальные операции. Оценивали результаты безрецидивной выживаемости. **Результаты.** Радикальные операции после химиотерапии выполнены 160 (92,5 %) пациенткам. У 55 (34,4 %) больных не проводили адъювантную лучевую терапию. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 79,6 %. **Заключение.** Неоадъювантная химиотерапия при раке шейки матки стадий IB2–IIIB позволяет в ряде случаев достигнуть условий для выполнения радикальных операций. Применение комплексного лечения, включающего неоадъювантную химиотерапию с последующей радикальной операцией, может улучшить показатели безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: рак шейки матки, неоадъювантная химиотерапия, радикальная гистерэктомия, безрецидивная выживаемость, химиоэмболизация.

STAGE IB2–IIIB CERVICAL CANCER: NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY, RADICAL SURGERY AND PATIENT SURVIVAL

D.L. Ovodenko¹, G.N. Khabas¹, Yu.M. Kreinina², A.A. Seregin¹, O.I. Aleshikova²,
L.A. Ashrafyan¹

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia¹

4, Oparina street, 117997, Moscow, Russia. E-mail: ovodenko_d@mail.ru¹

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia²

86, Profsoyuznaya Street, 117997, Moscow, Russia²

Abstract

The aim of the study was to evaluate the five-year survival rate in patients with stage IB2–IIIB cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and radical surgery. **Material and Methods.** Long-term treatment outcomes were studied in 173 patients with histologically-verified stage IB2–IIIB cervical squamous cell carcinoma. The patients underwent neoadjuvant chemotherapy using intravenous infusion of cytostatic drugs (n=106) and intra-arterial infusion of cytostatic drugs in combination with embolization of tumor-feeding arteries (n=67). Patients with resectable tumors underwent radical surgery. Disease-free survival was assessed. **Results.** The median follow-up time was 66 months, and the maximum follow-up period was 144 months. 160 (92.5 %) patients underwent radical surgery after chemotherapy. 55 (34.4 %) patients did not receive adjuvant radiation therapy. The five-year disease-free survival rate was 79.6 %. **Conclusion.** For the group of patients with locally advanced cervical cancer, who achieved respectability following neoadjuvant chemotherapy, radical surgery could be performed. Chemotherapy followed by radical surgery can improve disease-free survival rates in patients with stage IB2–IIIB cervical cancer.

Key words: cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, radical hysterectomy, disease-free survival, chemoembolization.

Введение

Несмотря на достижения в области профилактики, скрининга, диагностики и лечения при раке шейки матки (РШМ), данное заболевание остается одной из важных проблем здравоохранения, представляя собой четвертую по распространенности злокачественную опухоль среди женщин в мире [1–3]. По оценкам Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), более 59 % случаев РШМ выявляются на стадиях IB2–IIIB [3–5]. До 1990-х гг. единственным возможным методом лечения таких пациенток оставалась лучевая терапия, позволяющая достигать стойкой ремиссии в 21–55 % случаев при РШМ различных стадий [6, 7].

Исследование химиотерапии в лечении больных раком шейки матки IB2–IIIB стадий проводится с 1990-х гг. [8–10]. Показано, что введение цитостатиков параллельно с облучением таза позволяет улучшить результаты лечения пациенток. До настоящего времени большинство международных онкологических сообществ рекомендует проведение химиолучевой терапии при местнораспространенном раке шейки матки [11, 12]. Несмотря на улучшение результатов лечения по сравнению с сочетанной лучевой терапией, рецидивы после химиолучевого лечения отмечались в 41–68 % в зависимости от стадии РШМ [13, 14]. Кроме того, с улучшением результатов лечения стала повышаться частота побочных эффектов облучения [15].

Несмотря на появляющиеся новые данные, в настоящее время стратегия лечения больных РШМ IB2–IIIB стадий окончательно не определена. Группа отечественных авторов [16, 17], а также ряд зарубежных исследователей [18, 19] показали улучшение результатов лечения при применении неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) с последующими радикальными операциями. Другие исследования (EORTC 55994) выявили более высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости при использовании химиолучевой терапии. Не вызывает сомнения, что применение

химиотерапии в ряде случаев приводит к уменьшению локо-регионарного распространения опухоли. Ряд авторов указывает, что на эффект от лекарственного лечения могут влиять применяемые схемы химиотерапии, а также пути введения цитостатиков [20]. В некоторых исследованиях сообщается, что внутриартериальная НАХТ связана с более высокой частотой клинического ответа, чем внутривенная химиотерапия, что приводит к более благоприятному прогнозу выживаемости пациенток [21].

Таким образом, пока не определена роль неoadъювантной химиотерапии с последующими радикальными операциями и адъювантной лучевой терапией в лечении больных местнораспространенным РШМ. В исследованиях использовались разные схемы лекарственного воздействия, разные способы введения цитостатиков, хирургические доступы.

Цель исследования – оценить результаты 5-летней безрецидивной выживаемости больных раком шейки матки стадий IB2–IIIB, пролеченных с применением неoadъювантной химиотерапии и радикальных операций.

Материал и методы

Проведено ретроспективное нерандомизированное исследование, в котором проанализированы результаты лечения 173 пациенток. Критерием включения в исследование явился морфологически верифицированный плоскоклеточный рак шейки матки стадий IB2, IIB и IIIB, пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании. Амбулаторное и стационарное лечение проводили в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России и в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в период с 2007 по 2017 г. Пациенткам выполняли неoadъювантную химиотерапию с последующими радикальными операциями и/или химиолучевой терапией. Всем больным проведено комплексное обследование с использованием общеклинических, лабораторных и лучевых методов диагностики.

Стадирование рака шейки матки осуществляли на основании принятых классификаций (FIGO – классификации Международной федерации гинекологов и акушеров, TNM [22–24]). Стадию определяли согласно критериям FIGO 2009 г., поскольку все пациентки были пролечены до появления классификации FIGO 2018 г. В исследованных группах больных отсутствовали значимые различия в возрастном составе, по индексу массы тела и стадиям рака шейки матки. Всем больным проводили комплексное лечение, включающее НАХТ с последующей радикальной операцией и/или химиолучевой терапией. В зависимости от способа неoadъювантной химиотерапии выделены 2 подгруппы:

– подгруппа 1: 106 пациенток, которым проведено 2 курса химиотерапии с внутривенной инфузией цитостатиков: на фоне стандартной премедикации внутривенно капельно вводили паклитаксел в дозе 175 мг/м². Затем внутривенно капельно вводили карбоплатин (AUC6). Повторный курс химиотерапии проводили по аналогичной схеме через 21 день;

– подгруппа 2: 67 больных, большинство из которых отмечали различной интенсивности кровянистые выделения из половых путей. После гемостатических и корригирующих мероприятий им проводили один курс химиотерапии по следующей схеме: первый день – внутривенная инфузия паклитаксела в дозе 175 мг/м² и карбоплатина – ½ AUC 6 на фоне стандартной премедикации и применения антиэметиков. Второй день – внутриартериальное введение карбоплатина в дозе ½ AUC 6 в сочетании с эмболизацией маточных артерий.

Оценку эффективности химиотерапии осуществляли через 2 нед после введения цитостатиков. Основным критерием ответа опухоли на лекарственную терапию считали изменение объема новообразования шейки матки, определенного по данным клинического обследования, УЗИ и МРТ. Использовали критерии эффективности химиотерапии системы RECIST1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (Eisenhauer E.A. et al., 2009).

При оценке непосредственной эффективности установлено, что при внутриартериальной химиотерапии максимальный эффект был получен после одного курса введения цитостатиков, поэтому от 2-го курса НАХТ решено было воздержаться, при достижении резектабельности пациенткам проводили радикальные операции. Критерием резектабельности считали достижение объема новообразований 50 см³ и менее.

Безусловно, оценка локо-регионарного распространения процесса и топографо-анатомических взаимоотношений органов и структур малого таза к моменту операции требует комплексного подхода, заключающегося в тщательном сопоставлении данных клинического обследования с информаци-

ей, полученной при УЗИ и МРТ. Окончательное решение о резектабельности принимает хирург при клиническом обследовании пациентки. В нашем исследовании опухоли шейки матки, объем которых после химиотерапии превышал 50 см³, как правило, характеризовались распространением процесса на парацервикальную клетчатку. При опухолях более 50 см³ в большинстве случаев проводили химиолучевую терапию.

После неoadъювантной химиотерапии прооперированы 160 (92,4 %) пациенток. Операции выполняли в объеме расширенных экстирпаций матки III типа по классификации M.S. Piver et al. (Piver M.S. et al., 1974) или тип C2 по классификации Querleu-Morrow (D. Querleu et al., 2009).

После получения патоморфологического описания операционного материала выявляли группы риска по развитию прогрессирования заболевания с использованием критериев RUSSCO [23, 24]. К группе высокого риска относили пациенток, у которых при гистологическом анализе выявляли опухолевые клетки в лимфатических узлах, параметриях или краях резекции операционных препаратов. В группу промежуточного риска включали больных, у которых наблюдались два фактора из следующих: размер первичной опухоли более 4 см, инвазия более 1/3 стромы шейки матки, метастазы в лимфатических и кровеносных сосудах. К группе низкого риска прогрессирования относили пациенток, у которых при гистологическом исследовании перечисленные выше факторы не выявлялись или выявлялся только один из них. Пациенткам, относившимся к группам высокого и промежуточного рисков, проводили адъювантную химиолучевую терапию, в группе низкого риска осуществляли динамическое наблюдение.

Показатели выживаемости рассчитывали с применением метода Каплана–Мейера. Безрецидивной выживаемостью считали период от даты констатации ремиссии до регистрации прогрессирования заболевания.

Результаты и обсуждение

В первой подгруппе больных, которым проводили 2 курса НАХТ с внутривенной инфузией цитостатиков, расширенные экстирпации матки выполнили в 101 (95,3 %) случае. Факторы высокого риска при патоморфологическом исследовании операционного материала были выявлены в 51 (50,5 %), промежуточного риска – в 18 (17,8 %), низкого риска – в 32 (31,7 %) случаях (табл. 2). Адъювантную химиолучевую терапию провели в 69 (68,3 %) наблюдениях. Без адъювантных методов лечение получили 32 (31,7 %) пациентки, из них РШМ IB2 стадии был диагностирован у 8 (66,6 %) больных, IIB – у 22 (32,8 %), IIIB – у 2 (11,8 %).

Во второй подгруппе (после одного курса НАХТ с внутриартериальным введением цитостатиков

Таблица 1/Table 1

Распределение пациенток по стадиям рака шейки матки

Distribution of patients by stages of cervical cancer

Стадия РШМ/ Stage of cervical cancer	Подгруппа 1/Subgroup 1 (n=106)	Подгруппа 2/Subgroup 2 (n=67)	Всего/Total (n=173)
IB2	12 (11,3 %)	17 (25,4 %)	29 (16,8 %)
IIВ	66 (62,3 %)	34 (50,7 %)	100 (57,8 %)
IIIВ	28 (26,4 %)	16 (23,9 %)	44 (25,4 %)

Таблица 2/Table 2

Факторы риска прогрессирования РШМ у первой подгруппы больных

Risk factors for progression in the first subgroup of patients with cervical cancer

Параметр/Parameter	IB2 (n=12)	IIВ (n=64)	IIIВ (n=25)	Всего/Total (n=101)
Метастазы в лимфатических узлах/Lymph node metastases	3 (25,0 %)	22 (34,4 %)	11 (44,0 %)	36 (35,6 %)
Поражение параметриев/Parametrial invasion	1 (8,3 %)	5 (7,8 %)	9 (36,0 %)	15 (14,9 %)
Опухоль в краях резекции влагалища/ Positive vaginal resection margins	–	–	–	–
Инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины шейки матки/ Tumor invasion to more than 1/3 the thickness of the cervix	2 (16,7 %)	2 (3,1 %)	3 (12,0 %)	7 (6,9 %)
Инвазия лимфатических и кровеносных сосудов/ Lymphatic and blood vessel invasion	4 (33,3 %)	12 (18,8 %)	10 (40,0 %)	26 (25,7 %)
Размер опухоли ≥ 4 см/Tumor size ≥ 4 cm	2 (16,7 %)	2 (3,1 %)	–	4 (4,0 %)

Таблица 3/Table 3

Факторы риска прогрессирования у прооперированных пациенток второй подгруппы

Risk factors for progression in patients of the second subgroup

Параметр/Parameter	IB2 (n=17)	IIВ (n=31)	IIIВ (n=11)	Всего/Total (n=59)
Метастазы в лимфатических узлах/Lymph node metastases	3 (17,7 %)	8 (25,8 %)	3 (27,3 %)	21 (35,6 %)
Поражение параметриев/Parametrial invasion	–	6 (19,4 %)	3 (27,3 %)	9 (15,3 %)
Опухоль в краях резекции влагалища/ Positive vaginal resection margins	–	–	–	–
Инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины шейки матки/ Tumor invasion to more than 1/3 the thickness of the cervix	3 (17,7 %)	4 (12,9 %)	2 (18,2 %)	9 (15,3 %)
Инвазия лимфатических и кровеносных сосудов/ Lymphatic and blood vessel invasion	7 (41,2 %)	9 (29,0 %)	9 (81,8 %)	25 (42,4 %)
Размер опухоли ≥ 4 см/Tumor size ≥ 4 cm	2 (11,8 %)	2 (6,5 %)	–	4 (6,8 %)

и эмболизацией артерий опухоли) радикальные операции выполнили у 59 (88,1 %) пациенток. При патоморфологическом исследовании операционного материала факторы высокого риска прогрессирования выявлены в 23 (39,0 %), промежуточного риска – в 13 (22,0 %), низкого – в 23 (39,0 %) случаях (табл. 3). Аджьювантную лучевую/химиолучевую терапию пациенткам данной группы провели в 36 случаях (61,0 %). Без аджьювантных методов лечение получили 23 (39,0 %) пациентки, из них РШМ IB2 стадии был у 11 (64,7 %) больных, IIВ – у 11 (32,4 %), IIIВ – у 1 (6,3 %).

Таким образом, у 55 (34,4 %) больных РШМ IB2–IIIВ стадии, прооперированных после неоаджьювантной химиотерапии, при патоморфологическом исследовании не определялись факторы высокого и среднего риска, в связи с чем им не про-

водили аджьювантное облучение малого таза. Частота факторов риска была примерно одинаковой среди больных, при лечении которых использовали различные пути введения цитостатиков.

Медиана наблюдения составила 66 мес, максимальный срок наблюдения – 144 мес. В первой подгруппе больных раком шейки матки IB2–IIIВ стадии получены следующие результаты; при РШМ IB2 стадии рецидив заболевания отмечен в 1 (8,3 %) случае, при IIВ стадии – в 9 (13,6 %), при IIIВ – в 5 (17,9 %) наблюдениях. Кумулятивная безрецидивная выживаемость составила 90,0 %, 82,1 % и 74,2 % соответственно (рис. 1). У больных второй подгруппы при РШМ IB2 стадии рецидив заболевания развился в 1 (5,9 %) случае, при IIВ стадии – в 4 (11,8 %), при IIIВ стадии – в 3 (18,8 %) наблюдениях. У 5 больных рецидивы возникали

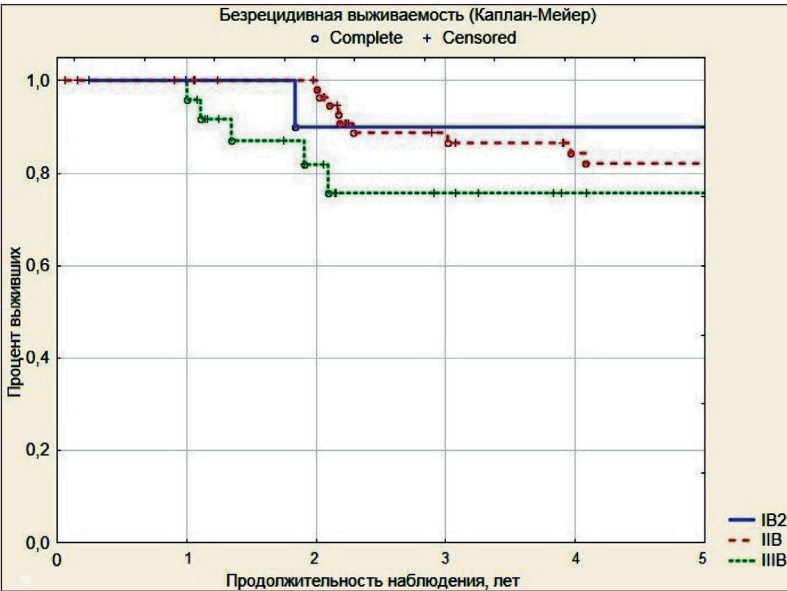


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных раком шейки матки первой подгруппы
Fig. 1. Disease-free survival of cervical cancer patients of the first subgroup

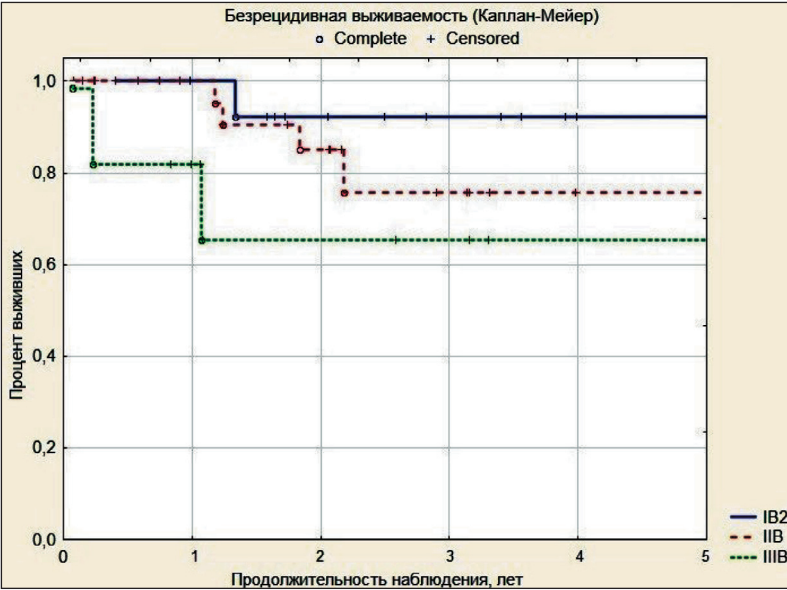


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость во второй подгруппе больных раком шейки матки (Каплан-Мейер)
Fig. 2. Disease-free survival of cervical cancer patients of the second subgroup (Kaplan-Meier)

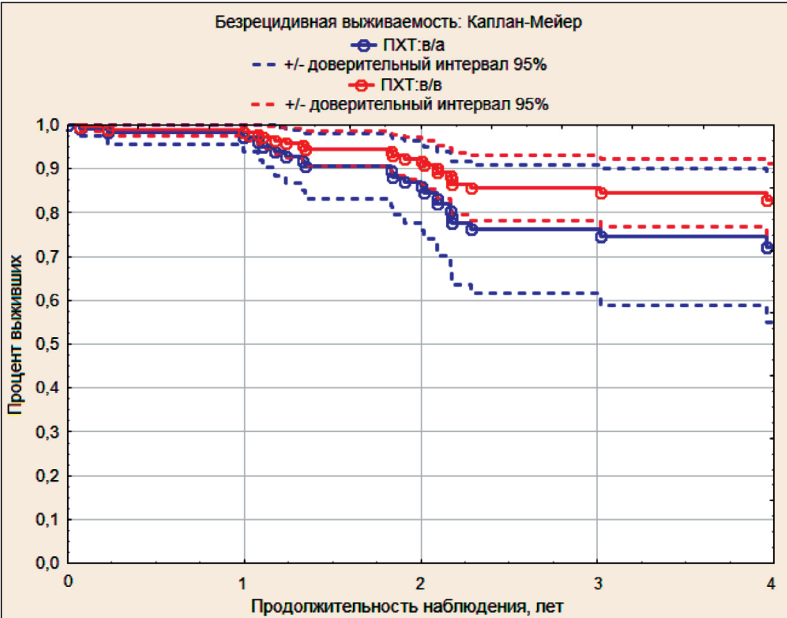


Рис. 3. Сравнение безрецидивной выживаемости больных раком шейки матки IB2–IIIIB стадии (Каплан-Мейер)
Fig. 3. Comparison of disease-free survival of patients with stage IB2–IIIIB cervical cancer (Kaplan-Meier)

в течение первого года, у 3 – в течение второго года после окончания терапии. Кумулятивный показатель безрецидивной выживаемости в данной группе при РШМ IB2 стадии составил 92,6 %, при IIB – 76,9 %, при IIIB – 68,2 % (рис. 2).

Результаты лечения всех исследованных больных, которым проводили НАХТ с последующими радикальными операциями, представлены на рис. 3. Рецидивы заболевания отмечены у 23 (13,3 %) больных. Более чем у половины (53,6 %) из них изначально определяли рак шейки матки IIIB стадии. У 20 (87,0 %) пациенток рецидивы заболевания отмечались после адъювантной лучевой терапии, что свидетельствует о том, что при патоморфологическом исследовании у всех были выявлены те или иные факторы риска прогрессирования заболевания.

После НАХТ не удалось достигнуть резектабельности опухолевого процесса у 13 больных раком шейки матки. Из них 5 (4,7 %) пациенткам проводили 2 курса неoadъювантной химиотерапии с внутривенной инфузией цитостатиков, 8 (11,9 %) – внутриартериальную химиотерапию и эмболизацию сосудов опухоли. Этим больным после лекарственного лечения был проведен курс

химиолучевой терапии. Среди исследованных пациенток мы не выявили достоверных различий в безрецидивной выживаемости при использовании как внутривенного, так и внутриартериального введения цитостатиков ($p=0,27208$, Log-Rank test).

Заключение

У больных раком шейки матки IB2–IIIB стадий, которым проводили неoadъювантную химиотерапию с радикальными операциями, способ введения цитостатиков не влиял на количество выявленных факторов риска прогрессирования заболевания при патоморфологическом исследовании. Анализ литературы показал, что при сочетанной лучевой терапии 5-летняя безрецидивная выживаемость больных РШМ IB2–IIIB стадий варьирует в зависимости от стадии заболевания, в среднем составляя около 50 % [25]. При комплексном лечении, включающем неoadъювантную химиотерапию с радикальными операциями, показатель пятилетней безрецидивной выживаемости составляет 79,6 %. В нашем исследовании почти 35 % пациенток не проводили адъювантную лучевую терапию, что позволяет сохранить возможность ее применения при рецидиве заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Moshkovich O., Lebrun-Harris L., Makaroff L., Chidambaram P., Chung M., Sripipatana A., Lin S.C. Challenges and Opportunities to Improve Cervical Cancer Screening Rates in US Health Centers through Patient-Centered Medical Home Transformation. *Adv Prev Med*. 2015; 2015: 182073. doi: 10.1155/2015/182073.
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15; 144(8): 1941–1953. doi: 10.1002/ijc.31937.
3. 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)].
4. Quinn M.A., Benedet J.L., Odicino F., Maisonneuve P., Beller U., Creasman W.T., Heintz A.P., Ngan H.Y., Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006 Nov; 95 Suppl 1: S43–103. doi: 10.1016/S0020-7292(06)60030-1.
5. Melamed A., Margul D.J., Chen L., Keating N.L., Del Carmen M.G., Yang J., Seagle B.L., Alexander A., Barber E.L., Rice L.W., Wright J.D., Kocherginsky M., Shahabi S., Rauh-Hain J.A. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15; 379(20): 1905–1914. doi: 10.1056/NEJMoa1804923.
6. Vordermark D. Radiotherapy of Cervical Cancer. *Oncol Res Treat*. 2016; 39(9): 516–20. doi: 10.1159/000448902.
7. Naga Ch.P., Gurram L., Chopra S., Mahantshetty U. The management of locally advanced cervical cancer. *Curr Opin Oncol*. 2018 Sep; 30(5): 323–329. doi: 10.1097/CCO.0000000000000471.
8. Rose P.G. Chemoradiotherapy for cervical cancer. *Eur J Cancer*. 2002 Jan; 38(2): 270–8. doi: 10.1016/s0959-8049(01)00352-5.
9. Nakao Y., Hashiguchi M., Nishiyama S., Aihara S., Iwasaka T., Yokoyama M. Preoperative Chemoradiotherapy in Locally Advanced Bulky Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Nov; 27(9): 1943–1948. doi: 10.1097/IGC.0000000000001094.
10. Zou W., Han Y., Zhang Y., Hu C., Feng Y., Zhang H., Wang J. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus concurrent chemoradiotherapy in stage IB2–IIB cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Nov 14; 14(11): e0225264. doi: 10.1371/journal.pone.0225264.
11. Koh W.J., Abu-Rustum N.R., Bean S., Bradley K., Campos S.M., Cho K.R., Chon H.S., Chu C., Clark R., Cohn D., Crispens M.A., Damast S., Dorio O., Eifel P.J., Fisher C.M., Frederick P., Gaffney D.K., Han E., Huh W.K., Lurain J.R., Mariani A., Mutch D., Nagel C., Nekhlyudov L., Fader A.N., Remmenga S.W., Reynolds R.K., Tillmans T., Ueda S., Wyse E., Yashar C.M., McMillian N.R., Scavone J.L. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Jan; 17(1): 64–84. doi: 10.6004/jnccn.2019.0001.
12. Marth C., Landoni F., Mahner S., McCormack M., Gonzalez-Martin A., Colombo N.; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1; 28(suppl_4): iv72–iv83. doi: 10.1093/annonc/mdx220.
13. Yang S., Gao Y., Sun J., Xia B., Liu T., Zhang H., Li Q., Xiao M., Zhang Y. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery as an alternative treatment to concurrent chemoradiotherapy for young premenopausal patients with FIGO stage IIB squamous cervical carcinoma. *Tumour Biol*. 2015 Jun; 36(6): 4349–56. doi: 10.1007/s13277-015-3074-2.
14. Gupta S., Maheshwari A., Parab P., Mahantshetty U., Hawaldar R., Sastri Chopra S., Kerkar R., Engineer R., Tongaonkar H., Ghosh J., Gulia S., Kumar N., Shylasree T.S., Gawade R., Kembhavi Y., Gaikar M., Menon S., Thakur M., Shrivastava S., Badwe R. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(16): 1548–55. doi: 10.1200/JCO.2017.75.9985.
15. Максимов С.Я. Первично множественные опухоли органов репродуктивной системы. Практическая онкология. 2009; 10(2): 117–123. [Maksimov S.Ya. Primarily multiple tumors of the organs of the reproductive system. *Practical Oncology*. 2009; 10(2): 117–123. (in Russian)].
16. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., Добровольская Н.Ю. Хирургический этап как один из основных компонентов в лечении рака шейки матки IIB–IIIB стадий. Российский онкологический журнал. 2007; 3: 21–25. [Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Aleshikova O.I., Dobrovolskaya N.Yu. Surgical stage as one of the main components in the treatment of cervical cancer stages IIB–IIIB. *Russian Journal of Oncology*. 2007; 3: 21–25. (in Russian)].
17. Ашрафян Л.А., Алешикова О.И., Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В., Вашакмадзе С.Л., Мякова А.А., Моцкобили Т.А. Оценка результатов неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки IIB–IIIB стадий при комплексной ультразвуковой диагностике. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015; 2: 76–81. [Ashrafyan L.A., Aleshikova O.I., Babaeva N.A., Antonova I.B., Ivashina S.V., Vashakmadze S.L., Myakova A.A., Motzkobili T.A. Complex ultrasound diagnostic assessment of the results of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer (stages IIB–IIIB). *Tumors of female reproductive system*. 2015; 2: 76–81. (in Russian)].

18. Angioli R., Plotti F., Luvero D., Aloisi A., Guzzo F., Capriglione S., Terranova C., De Cicco Nardone C., Benedetti-Panici P. Feasibility and safety of carboplatin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a pilot study. *Tumour Biol.* 2014 Mar; 35(3): 2741–6. doi: 10.1007/s13277-013-1361-3.

19. Li X., Huang K., Zhang Q., Shen J., Zhou H., Yang R., Wang L., Liu J., Zhang J., Sun H., Jia Y., Du X., Wang H., Deng S., Ding T., Jiang J., Lu Y., Li S., Wang S., Ma D. Early response to neoadjuvant chemotherapy can help predict long-term survival in patients with cervical cancer. *Oncotarget.* 2016 Dec 27; 7(52): 87485–87495. doi: 10.18632/oncotarget.11460.

20. He D., Duan C., Chen J., Lai L., Chen J., Chen D. The safety and efficacy of the preoperative neoadjuvant chemotherapy for patients with cervical cancer: a systematic review and meta analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Sep 15; 8(9): 14693–700.

21. Косенко И.А., Литвинова Т.М., Матилевич О.П. Новые возможности хирургического лечения пациенток с первично нерезектабельным раком шейки матки. *Сибирский онкологический журнал.* 2016; 15(1): 44–48. [Kosenko I.A., Litvinova T.M., Matylevich O.P. New opportunities for surgical treatment of patients with initially unresectable uterine cervix cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2016; 15(1): 44–48. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-1-44-48

22. Bhatta N., Aoki D., Sharma D.N., Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 143 Suppl 2: 22–36. doi: 10.1002/ijgo.12611.

23. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Крикунова Л.И., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Новикова Е.Г., Телетаева Г.М., Урманчеева А.Ф., Тюляндина А.С. Практические рекомендации по

лекарственному лечению рака шейки матки. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. Москва: RUSSCO, 2016. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. RUSSCO. 2019; 9(3s2): 203–217. [Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A., Krikunova L.I., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Novikova E.G., Teletaeva G.M., Urmanceva A.F., Tyulyandina A.S. Practical recommendations for drug treatment of cervical cancer. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology. Moscow: RUSSCO, 2016. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology. RUSSCO. 2019; 9(3s2): 203–217. (in Russian)].

24. Кравец О.А., Кузнецов В.В., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Хохлова С.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака шейки матки. М., 2018. 17 p. [Kravets O.A., Kuznetsov V.V., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Khokhlova S.V. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of cervical cancer. Moscow, 2018. 17 p. (in Russian)].

25. Chopra S., Gupta M., Mathew A., Mahantshetty U., Engineer R., Lavanya G., Gupta S., Ghosh J., Thakur M., Deodhar K., Menon S., Rekhi B., Bajpai J., Gulia S., Maheshwari A., Kerkar R., Shylasree T.S., Shrivastava S.K. Locally advanced cervical cancer: A study of 5-year outcomes. *Indian J Cancer.* 2018 Jan-Mar; 55(1): 45–49. doi: 10.4103/ijc.IJC_428_17.

Поступила/Received 10.08.2020
Принята в печать/Accepted 20.01.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Оводенко Дмитрий Леонидович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением по клинической работе отделения инновационной онкологии и гинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: d_ovodenco@orapina4.ru. ORCID: 0000-0003-0700-8374.

Хабас Григорий Николаевич, кандидат медицинских наук, руководитель отделения инновационной онкологии и гинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Крейнина Юлия Михайловна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Сергеев Александр Александрович, аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-5236-3194.

Алешикова Ольга Ивановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Ашрафян Лев Андреевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», директор института онкогинекологии и маммологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Оводенко Дмитрий Леонидович: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, написание черновика рукописи, написание статьи.

Хабас Григорий Николаевич: анализ научной работы.

Крейнина Юлия Михайловна: написание черновика рукописи.

Сергеев Александр Александрович: статистическая обработка, написание черновика рукописи.

Алешикова Ольга Ивановна: написание черновика рукописи.

Ашрафян Лев Андреевич: 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

Dmitry L. Ovodenko, MD, PhD, Head of Clinical Medicine Department, Oncologist of the Department of Innovative Oncology and Gynecology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). E-mail: d_ovodenko@oparina4.ru. ORCID: 0000-0003-0700-8374.

Grigory N. Khabas, MD, PhD, Head of the Department of Innovative Oncology and Gynecology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Yulia M. Kreinina, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Innovative Technologies for Cancer Radiochemotherapy, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Alexander A. Seregin, MD, Postgraduate, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5236-3194.

Olga I. Aleshikova, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Cancer Prevention, Diagnosis and Treatment, Russian Scientific Center for Roentgenoradiology (Moscow, Russia).

Lev A. Ashrafyan, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia; Director of the Institute of Oncogynecology and Mammology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Dmitry L. Ovodenko: study conception and design, statistical data analysis, drafting of the manuscript, writing of the manuscript.

Grigory N. Khabas: study supervision.

Yulia M. Kreinina: drafting of the manuscript.

Alexander A. Seregin: statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Olga I. Aleshikova: drafting of the manuscript.

Lev A. Ashrafyan: study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Тонеев Е.А., Пикин О.В., Орёлкин В.И., Чарышкин А.Л., Мартынов А.А., Ремизова Я.М., Чавкин П.М. Оценка показателей качества жизни у больных раком легкого после пневмонэктомии. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 90–97. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-90-97
For citation: Toneev E.A., Pikin O.V., Orelkin V.I., Charyshkin A.L., Martynov A.A., Remizova Y.M., Chavkin P.M. Evaluation of the quality of life in patients with lung carcinoma after pneumonectomy. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 90–97. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-90-97

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО ПОСЛЕ ПНЕВМОНЭКТОМИИ

Е.А. Тонеев^{1,2}, О.В. Пикин³, В.И. Орёлкин¹, А.Л. Чарышкин², А.А. Мартынов¹,
Я.М. Ремизова², П.М. Чавкин²

ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск, Россия¹
Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90. E-mail: e.toneev@inbox.ru¹
ФГБУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия²
Россия, 432970, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42²
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия³
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3³

Аннотация

Введение. Пневмонэктомия является одной из самых травматичных операций в торакальной хирургии, удаление всего легкого приводит к значимым снижениям функционального состояния больного. Несмотря на многочисленные опросники, на данный момент не существует стандартного подхода в исследовании качества жизни больных, перенесших радикальную операцию по поводу рака легкого. **Цель исследования** – провести ретроспективный анализ качества жизни больных после пневмонэктомии, оперированных в 2017–18 гг. в ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», в зависимости от объема оперативного вмешательства, наличия сопутствующей патологии и адъювантного противоопухолевого лечения. **Материал и методы.** У 40 больных немелкоклеточным раком легкого изучена динамика изменений качества жизни в процессе комбинированного лечения. Для оценки функционального статуса использовались критерии, принятые для определения риска оперативного вмешательства. Для оценки системы дыхания были использованы респираторная анкета Святого Георгия (Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)) и анкета оценки качества жизни (Medical Outcomes Study Short-Form 36 (SF-36)). Сбор данных осуществляли через 12 мес после операции методом анкетирования на основе прямого опроса респондентов. **Заключение.** Проведение послеоперационного специального лечения значимо ухудшает функциональные показатели и качество жизни. Требуется мультидисциплинарный подход в ведении данных пациентов с участием онколога, пульмонолога, физиотерапевта, реабилитолога.

Ключевые слова: рак легкого, пневмонэктомия, качество жизни, реабилитация.

EVALUATION OF THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH LUNG CARCINOMA AFTER PNEUMONECTOMY

Е.А. Toneev^{1,2}, O.V. Pikin³, V.I. Orelkin¹, A.L. Charyshkin², A.A. Martynov¹,
Y.M. Remizova², P.M. Chavkin²

Regional Clinical Oncology Center Ulyanovsk, Ulyanovsk, Russia¹
90, 12 September Street, 432017, Ulyanovsk, Russia. E-mail: e.toneev@inbox.ru¹
Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirova, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture,
Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia²
42, Leo Tolstoy Street, 432970, Ulyanovsk, Russia²
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological
Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia³
3, 2nd Botkinsky pr., 125284, Moscow, Russia³

Abstract

Background. Pneumonectomy is one of the most traumatic thoracic surgeries, leading to a significant decrease in the patient's functional status. Despite numerous questionnaires, there is no standard approach to the study of the quality of life of patients who have undergone radical surgery for lung cancer. **The purpose of the study** was to conduct a retrospective analysis of the quality of life of patients who underwent pneumonectomy during the period 2017–2018, taking into account the extent of surgery, presence of concomitant disease and adjuvant antitumor treatment. **Material and Methods.** Changes in the quality of life (QOL) during combined modality treatment were evaluated in 40 patients with non-small cell lung cancer. To assess the functional status, the criteria adopted for determining the surgical risk were used. The St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and Quality Outcomes Study Short-Form 36 (SF-36) were used to assess the respiratory system of patients. Data collection was carried out 12 months after surgery using a questionnaire method based on a direct survey of respondents. **Conclusion.** Postoperative special treatment significantly worsens both the functional parameters of patients and the quality of life. Thus, a multidisciplinary approach to the management of patient with participation of an oncologist, pulmonologist, physiotherapist, and rehabilitologist is required.

Key words: lung cancer, pneumonectomy, quality of life, rehabilitation.

Введение

С тех пор как в 1933 г. Evarts Graham выполнил первую в мире успешную пневмонэктомию (ПЭ) [1], функциональные результаты данной операции длительное время не оценивали [2]. Главным критерием успешности вмешательства стал ранний послеоперационный период [3]. Несмотря на современные достижения в торакальной онкологии и анестезиологии, выполнение пневмонэктомии показано ограниченному числу больных. Основные противопоказания – распространенный рак легкого, а также низкие функциональные резервы. Главным критерием для оценки функционального состояния дыхательной системы является показатель ОФВ1, по данным которого мы можем с большой долей вероятности определить прогнозируемый послеоперационный ОФВ1 [4]. На качество жизни у больных после пневмонэктомии влияют многие факторы: состояние дыхательной системы (функциональные резервы сердечно-легочной системы после операции); физические (хронический болевой синдром); психологические (стадия и прогноз заболевания, по поводу которого выполнена ПЭ); социальные (возврат к прежней работе и т. д.)

В зарубежной литературе для оценки качества жизни после операций по поводу рака легкого было разработано два основных типа опросника: общий и специфический (онкологический) [5]. Общий

опросник исследует качество жизни данных пациентов в сравнении со здоровыми людьми, тогда как онкологический исследует качество жизни у больных раком и изучает влияние различных методов лечения на качество жизни [6]. Несмотря на многочисленные опросники, на данный момент не существует стандартного подхода в исследовании качества жизни больных, перенесших радикальную операцию по поводу рака легкого [7]. В отечественной литературе данной проблеме в настоящее время уделяют все больше внимания [8], так как качество жизни после проведенного того или иного метода лечения не менее важно, чем отдаленные результаты [9].

Цель исследования – провести ретроспективный анализ качества жизни больных после пневмонэктомии, оперированных в 2017–18 гг. в ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» в зависимости от объема операции, наличия сопутствующей патологии и адъювантного противоопухолевого лечения.

Материал и методы

За указанный период в хирургическом торакальном отделении ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» выполнено 55 пневмонэктомий, из них у мужчин – 46, у женщин – 9. Медиана возраста – 59,4 года. Функциональные показатели до операции представлены в табл. 1.

Таблица 1/Table 1

Функциональные тесты пациентов до оперативного вмешательства

Functional tests of patients before surgery

Параметры функционального резерва пациентов/Parameters of the functional reserve of patients	
ОФВ1/ЖЕЛ-индекс Тиффно/FEV1/ VC-index Tiffeneau	75 ± 12,1 % (66–91 %)
ОФВ1/FEV1	73 ± 11,7 % (68–94 %)
ппОФВ1/predictive postoperative FEV1	56 ± 13,4 % (48–67 %)
Фракция выброса (по данным ЭХО Кс)/Ejection fraction (according to echocardiography)	62 ± 8,4 % (55–72 %)
Дистанция, которую способен пройти пациент без остановки (м)/ Distance that the patient is able to walk without stopping (m)	1870 ± 978 (430–5400)
Лестничная проба (пульс)/Staircase test (pulse)	115 ± 34 (80–150)

В послеоперационном периоде умерло 3 (5,4 %) больных (ТЭЛА – 2, от инфаркта миокарда – 1 пациент). В течение первых 6 мес умерло еще 4 (7,2 %) больных от прогрессирования основного заболевания, 2 (3,6 %) больных – от сердечно-легочных осложнений. В анализ также не были включены больные, которые не явились на прием к торакальному хирургу для контрольного обследования (таких оказалось 6 (10,9 %) респондентов, по данным ракового регистра, пациенты живы). Таким образом, общее количество обследованных больных составило 40 человек. Распределение больных по стадиям заболевания представлено в табл. 2.

Для оценки функционального статуса мы использовали критерии, принятые для определения риска оперативного вмешательства (спирография, ЭхоКГ, дистанция, которую способен пройти больной). Лестничную пробу мы исключили ввиду возможных сердечно-легочных осложнений при ее выполнении. Полученные значения сравнивались с дооперационными показателями. Помимо функциональных тестов, были использованы два опросника пациентов для оценки качества жизни. Для оценки системы дыхания мы использовали респираторную анкету Святого Георгия (Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)) [11] и анкету оценки качества жизни (Medical Outcomes Study Short-Form 36 (SF-36)) [12]. Анкета SGRQ состоит из 76 пунктов, разделенных на три части: изучение симптомов, ограничение в подвижности (повседневной активности) и воздействие заболевания на социальное поведение (в том числе и эмоциональное функционирование). Общая оценка варьирует от 0 (не влияет на качество жизни) до максимальных 100 баллов (максимальное воспринимаемое расстройство). Таким образом, более высокий балл означает более низкое качество жизни. Исследование проведено с использованием русскоязычной версии общепринятого в международной практике опросника SF-36 [13]. Сбор данных осуществляли методом анкетирования на основе прямого опроса респондентов. Оценка показателей проводилась по 8 шкалам опросника, характеризующим уровень физического и психологического здоровья: ФФ – шкала физического функционирования, РФФ – шкала ролевого физического функционирования, ИБ – шкала интенсивности боли, ОЗ – шкала общего здоровья, ЖА – шкала жизненной активности, РЭФ – шкала ролевого эмоционального функционирования, СФ – шкала социального функционирования, ПЗ – шкала психологического здоровья.

При этом шкалы ФФ, РФ, ИБ, ОЗ традиционно описывают состояние физического здоровья исследуемого, тогда как шкалы ЖА, РЭФ, СФ и ПЗ говорят о его психологическом здоровье. В настоящее время не существует стандартизованного показателя временного интервала, когда целесо-

Таблица 2/Table 2

Распределение по стадиям

Stage distribution

Стадии/Stages	Число больных/ Number of patients
IB	7 (17,5 %)
IIA	9 (22,5 %)
IIIB	12 (30 %)
IIIA	11 (27,5 %)
IIIB	1 (2,5 %)

образно проводить оценку качества жизни больных раком легкого [14]. В исследовании мы определяли уровень качества жизни больных после ПЭ, проводя всесторонний ретроспективный анализ послеоперационных показателей. Опрос респондентов проводили через 12 мес после операции.

Результаты

Окончательному анализу оказались доступны 40 больных – 32 (80 %) мужчины и 8 (20 %) женщин. Средний возраст составил 57,6 года. Из них адъювантную терапию получили 27 (67,5%) больных, 13 (32,5%) специальное лечение после пневмонэктомии не получили по разным причинам (3 больным адъювантная терапия была не показана из-за отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах, 6 – отказано ввиду тяжести состояния и низких функциональных показателей, 4 – отказались от дальнейшего лечения). Адъювантная химиотерапия по схеме EP (этопозид 120 мг/м² 1–3-й дни + цисплатин 80 мг/м² 1-й день, у пациентов с плоскоклеточным раком, и пеметрексед 500 мг/м² + цисплатин 80 мг/м² 1-й день при аденокарциноме) была проведена 23 больным, химиолучевая терапия с целью максимального воздействия на область лимфогенного метастазирования в средостении – 4 пациентам.

Больных разделили на две группы: первую группу составили 27 (67,5%) пациентов, которые получили специальное лечение, вторую – 13 (32,5%) больных, которым проводили динамическое наблюдение. Для оценки функциональных показателей (табл. 3) и качества жизни (табл. 4) использовали: медиану ± стандартное отклонение (минимальные и максимальные значения).

В послеоперационном периоде были прослежены госпитализации больных в стационары города по поводу обострения различной сопутствующей соматической патологии (табл. 5). В анализ причин повторных госпитализаций были включены только три основные нозологии (артериальная гипертензия, ИБС, воспалительные и хронические заболевания легких), как наиболее часто встречающиеся [15]. Основным показателем считали количество госпитализаций в течение 1 года после операции.

В группе больных, закончивших специальное противоопухолевое лечение, было госпитализировано по поводу сопутствующей патологии 14

Таблица 3/Table 3

Показатели функциональных тестов у пациентов, которым выполнена пневмонэктомия

Parameters of functional tests in patients who underwent pneumonectomy

Параметры функционального резерва/ Parameters of the functional reserve	Дооперационные показатели (n=40)/ Before surgery (n=40)	Группа больных, получивших специальное лечение (n=27)/ Group of patients who underwent special treatment (n=27)	Группа динамического наблюдения (n=13)/ Follow-up group (n=13)
ОФВ1/ЖЕЛ-индекс Тиффно/ FEV1/ VC-index Tiffeneau	71 ± 12,1 % (63–90%)	54 ± 7,5 % (43–62%)	49 ± 6,7 % (37–60%)
ОФВ1/FEV1	73 ± 11,7 % (67–91%)	52 ± 9,2 % (29–61%)	53 ± 8,9 % (30–57%)
ппОФВ1/ predictive postoperative FEV1	57 ± 13,4 % (42–62%)	51 ± 9,2 % (27–58%)	55 ± 8,9 % (33–61%)
Фракция выброса (по данным ЭХО Кс)/ Ejection fraction (according to echocardiog- raphy)	61 ± 8,4 % (50–74%)	53 ± 6,8 % (37–69%)	56 ± 7,3 % (41–67%)
Дистанция, которую способен пройти пациент без остановки (м)/ Distance that the patient is able to walk (m)	1870 ± 978 (430–5400)	280 ± 195 (90–750)	330 ± 172 (110–730)

Таблица 4/Table 4

Показатели качества жизни у больных после пневмонэктомии в исследуемых группах

Parameters of the quality of life in patients after pneumonectomy in the study groups

Шкала/ Scale	Группа больных, получивших специальное лечение (n=27)/ Group of patients who underwent special treatment (n=27)/		Группа динамического наблюдения (n=13)/ Follow-up group (n=13)	
	ПЭ справа/Right PE	ПЭ слева/Left PE	ПЭ справа/Right PE	ПЭ слева/Left PE
SGRQ				
Симптомы/Symptoms	42,7 ± 21,4 (17–91)	41,8 ± 22,3 (16–90)	40,5 ± 21,9 (14–89)	37,6 ± 19,8 (15–91)
Активность/Activity	41,3 ± 17,7 (18–86)	43,4 ± 16,2 (15–88)	45,5 ± 23,6 (17–92)	49,6 ± 21,2 (18–90)
Влияние/Effect	37,1 ± 14,6 (25–70)	35,2 ± 15,4 (22–72)	27,4 ± 13,5 (23–78)	27,4 ± 14,7 (20–80)
SF-36				
Физическое функционирование/ Physical functioning	55,6 ± 19,4 (30–84)	58,3 ± 17,5 (31–87)	57,9 ± 22,3 (37–79)	62,7 ± 20,1 (42–85)
Роль физическое функционирование/ Role-based physical functioning	49,2 ± 21,8 (21–82)	52,2 ± 20,8 (22–83)	54,8 ± 18,8 (29–82)	57,5 ± 19,4 (31–83)
Интенсивность боли/ Pain intensity	48,9 ± 22,4 (28–66)	45,9 ± 24,4 (30–67)	49,8 ± 27,7 (32–74)	48,7 ± 23,4 (30–77)
Общее здоровье/ General health	57 ± 18,7 (21–77)	58,2 ± 17,6 (20–75)	60,9 ± 19,4 (42–79)	62,9 ± 18,5 (45–83)
Жизненная активность/ Vital activity	45,1 ± 21,1 (18–70)	47,1 ± 22,1 (19–72)	46,4 ± 20,6 (19–75)	49,5 ± 21,7 (20–77)
Социальное функционирование/ Social functioning	74,8 ± 23,1 (44–95)	76,8 ± 22,1 (47–94)	78,5 ± 16,4 (52–97)	79,9 ± 17,7 (48–95)
Роль эмоциональное функционирование/ Role-based emotional functioning	61,1 ± 24,6 (33–93)	62,9 ± 22,7 (34–91)	62,8 ± 21,7 (30–95)	63,3 ± 22,2 (32–97)
Психическое здоровье/ Mental health	57,5 ± 22,8 (41–84)	58,3 ± 23,1 (42–83)	61,6 ± 16,5 (38–89)	64,6 ± 18,3 (40–91)

Таблица 5/Table 5

Госпитализация больных в профильные стационары общей лечебной сети в течение 1-го года после пневмонэктомии

Hospitalization of patients within a 1 year after pneumonectomy

Нозология/ Nosology	Число госпитализаций/больных/Number of hospitalizations/patients			
	Группа больных, получивших специальное лечение (n=27)/ Group of patients who underwent special treatment (n=27)/		Группа динамического наблюдения(n=13)/ Follow-up group (n=13)	
	ПЭ справа/Right PE	ПЭ слева/Left PE	ПЭ справа/Right PE	ПЭ слева/Left PE
Артериальная гипертензия/ Arterial hypertension	5/2	3/1	3/2	2/2
Ишемическая болезнь сердца/ Coronary artery disease	8/4	4/3	5/3	3/2
Воспалительные и хронические заболевания легких/ Inflammatory and chronic lung diseases	3/2	3/2	3/2	2/1
Итого/Total	16/8	10/6	11/7	7/5
Всего/Total	26/14		18/12	

(51,9 %) больных, из них после пневмонэктомии справа – 8 (57,1 %) и слева – 6 (42,9 %). Общее количество госпитализаций составило 26 с преобладанием госпитализаций после правосторонней пневмонэктомии – 16 (61,5 %). Таким образом, среднее количество госпитализаций на одного больного в группе специального лечения составило 1,9. Анализ группы больных, находившихся под динамическим наблюдением после выписки из хирургического стационара, показал, что 92,3 % были вынуждены обратиться за медицинской помощью, данный высокий показатель мы связываем с тем, что большинству больных было отказано в специальном лечении из-за неудовлетворительного общего состояния и характера сопутствующей патологии. Однако среднее количество госпитализаций составило 1,5 на 1 больного, что существенно меньше такового показателя в группе больных, которым завершили специальное противоопухолевое лечение.

Обсуждение

В своем исследовании мы провели анализ качества жизни больных после пневмонэктомии в зависимости от стороны операции, метода адъювантного лечения. Это было сделано с целью определения влияния на функциональные показатели и качество жизни адъювантной терапии. Пневмонэктомия является одной из самых травматичных операций в торакальной хирургии, удаление всего легкого приводит к значимым снижениям функционального состояния больного [16]. По данным отечественных и зарубежных авторов, в течение 5 лет после пневмонэктомии справа 25 % пациентов погибает не от прогрессирования опухолевого процесса, а от декомпенсации сердечно-легочных

заболеваний. После операций слева подобные последствия отмечают значительно реже [17, 18]. В нашем исследовании в течение 6 мес после операции погибло 2 (3,6 %) больных не от прогрессирования заболевания, что составило в структуре умерших 33,0 % (всего умерло 6 больных). Послеоперационное специальное лечение позволяет улучшить отдаленные результаты лечения, однако снижает функциональные показатели и качество жизни, что подтвердил наш анализ полученных данных [19].

Функциональные показатели снижаются ввиду кардиотоксичности химиопрепаратов, а проведение лучевой терапии ухудшает микроциркуляторное русло миокарда, несмотря на современное достаточно точное планирование полей облучения [20]. Поэтому назначение адъювантного лечения у пациентов, перенесших пневмонэктомию, возможно у отобранной группы пациентов и по строгим показаниям. Снижение показателей функции внешнего дыхания, по данным отечественных и зарубежных авторов, связано с неудовлетворительными показателями работы сердца, так как прямое воздействие лекарственного лечения на легкие дискуссионно [21, 22]. Наше исследование не стало исключением, мы также подтвердили снижение функции внешнего дыхания в группе специального лечения.

Анализ госпитализаций в профильные стационары для коррекции обострений хронических сопутствующих заболеваний позволяет оценить влияние пневмонэктомии на течение данных процессов. В наше исследование мы включили три наиболее часто встречающиеся патологии: артериальную гипертензию, ИБС и хронические и воспалительные заболевания легких. Для объ-

ективной оценки мы исследовали количество госпитализаций в течение 1 года после операции. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии адьювантного лечения на течение сопутствующей патологии.

В настоящее время качеству жизни больных после хирургического лечения уделяется все большее внимание [23]. Наше исследование не стало исключением, мы оценили качество жизни по двум самым распространённым шкалам. При анализе пациентов по опроснику SGRQ в двух группах (симптомы и активность) мы можем отметить тенденцию по улучшению показателей в группе больных, перенесших пневмонэктомию справа, с адьювантным лечением по сравнению с группой больных, которым проводили динамическое наблюдение после левосторонней пневмонэктомии. При анализе опросника SF-36 во всех подгруппах были получены данные о значимом влиянии послеоперационного лечения на качество жизни больных со злокачественным заболеванием легкого, а также более благоприятном течении послеоперационного периода у больных после левосторонней пневмонэктомии в группе динамического наблюдения.

Следует отметить, что анализ был проведен у больных после хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Graham E.A., Singer J.J. Landmark article Oct 28, 1933. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. By Evarts A. Graham and J. J. Singer. JAMA. 1984 Jan 13; 251(2): 257–60. doi: 10.1001/jama.251.2.257.
- Ненарокомов А.Ю., Сперанский Д.Л., Аревшатов Э.В., Мудрый А.Ю. Современная концепция исследования качества жизни в онкологии. Фундаментальные исследования. 2012; 2(2): 421–25. [Nenarokomov A.Y., Speransky D.L., Arevshatov E.V., Mudryy A.Y. A modern concept quality of life research in oncology. Fundamental Research. 2012; 2(2): 421–25. (in Russian)].
- Pricopi C., Mordant P., Rivera C., Arame A., Foucault C., Dujon A., Le Pimpec Barthes F., Riquet M. Postoperative morbidity and mortality after pneumonectomy: a 30-year experience of 2064 consecutive patients. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2015; 20(3): 316–21. doi: 10.1093/icvts/ivu417.
- Shapiro M., Swanson S.J., Wright C.D., Chin C., Sheng S., Wisnivesky J., Weiser T.S. Predictors of major morbidity and mortality after pneumonectomy utilizing the Society for Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. Ann Thorac Surg. 2010; 90(3): 927–34. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2010.05.041.
- Pompili C. Quality of life after lung resection for lung cancer. J Thorac Dis. 2015 Apr; 7(Suppl 2): S138–44. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.40.
- Bergman B., Aaronson N.K., Ahmedzai S., Kaasa S., Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer. 1994; 30A(5): 635–42. doi: 10.1016/0959-8049(94)90535-5.
- Cavalheri V., Burtin C., Formico V.R., Nonoyama M.L., Jenkins S., Spruit M.A., Hill K. Exercise training undertaken by people within 12 months of lung resection for non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jun 17; 6(6): CD009955. doi: 10.1002/14651858.CD009955.pub3.
- Киришин А.А., Бурмистров М.В. Реконструктивные вмешательства на легочной артерии при органосохраняющих операциях в хирургии рака легкого. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 22–30. [Kirshin A.A., Burmistrov M.V. Pulmonary artery reconstruction in organ-preserving surgeries for lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 22–30. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-22-30.
- Левченко Е.В., Левченко Н.Е., Юрин Р.И., Михнин А.Е., Ергеня С.М., Барчук А.С., Горохов Л.В., Слугин Е.Н., Гринкевич М.В. Отдаленные результаты бронхопластических оперативных вмешательств по сравнению с пневмонэктомиями при раке легкого. Вопросы онкологии. 2017; 63(2): 234–239. [Levchenko E.V., Levchenko N.E., Yurin R.I., Mikhnin A.E., Ergnyan S.M., Barchuk A.S., Gorokhov L.V., Slugin E.N., Grinkevich M.V. Long-term results of bronchoplastic surgical interventions in comparison with pneumonectomies in lung cancer. Problems in Oncology. 2017; 63(2): 234–239. (in Russian)].
- Detterbeck F.C., Boffa D.J., Kim A.W., Tanoue L.T. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest. 2017 Jan; 151(1): 193–203. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.010.
- Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. The St George's Respiratory Questionnaire. Respir Med. 1991; 85 Suppl B: 25–31. doi: 10.1016/s0954-6111(06)80166-6.
- Ware J.E. Jr., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992 Jun; 30(6): 473–83.
- Шевченко Ю.Л. Руководство по исследованию качества жизни. М., 2007. 320 с. [Shevchenko Yu.L. Quality of Life Research Guide. Moscow, 2007. 320 p. (in Russian)].
- Ilonen I.K., Räsänen J.V., Sihvo E.I., Knuuttila A., Sovijärvi A.R., Sintonen H., Salo J.A. Pneumonectomy: post-operative quality of life and lung function. Lung Cancer. 2007; 58(3): 397–402. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.07.008.
- Kenny P.M., King M.T., Viney R.C., Boyer M.J., Pollicino C.A., McLean J.M., Fulham M.J., McCaughan B.C. Quality of life and survival in the 2 years after surgery for non small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008; 26(2): 233–41. doi: 10.1200/JCO.2006.07.7230.
- Leo F., Solli P., Spaggiari L., Veronesi G., de Braud F., Leon M.E., Pastorino U. Respiratory function changes after chemotherapy: an additional risk for postoperative respiratory complications? Ann Thorac Surg. 2004 Jan; 77(1): 260–5. doi: 10.1016/s0003-4975(03)01487-5.
- Пикин О.В., Рябов А.Б., Трахтенберг А.Х., Глушко В.А., Колбанов К.И., Амралиев А.М., Бармин В.В., Туквадзе З.Г. Анализ послеоперационных осложнений по системе ТММ у больных немелкоклеточным раком легкого после пневмонэктомии за 5-летний период. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016; 1–2: 23–27. [Pikin O.V., Riabov A.B., Trakhtenberg A.Kh., Glushko V.A., Kolbanov K.I., Amiraliev A.M., Barmin V.V., Tukvadze Z.G. Analysis of postoperative complications after pneumonectomy using thoracic morbidity and mortality (TMM) system in NSCLC patients for a 5-year period. Khirurgia (Mosk) 2016; (1 Pt 2): 23–27. (in Russian)]. doi: 10.17116/hirurgia20161223-27.
- Baldryck B., Hendriks J., Lauwers P., Van Schil P. Quality of life evolution after lung cancer surgery: a prospective study in 100 patients. Lung Cancer. 2007 Jun; 56(3): 423–31. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.01.013.

Нужно учитывать, что у подавляющего большинства больных до операции были сопутствующие легочные заболевания (ХОБЛ, хронический бронхит курильщика), а также длительный стаж курения.

Заключение

Пневмонэктомию является одним из самых травматичных хирургических вмешательств в торакальной онкологии, ее выполнение сопряжено с высокими рисками послеоперационных осложнений и должно выполняться у отобранных больных. Послеоперационное ведение должно опираться на профилактику как ранних, так и отдаленных осложнений. Проведение послеоперационного специального лечения статистически достоверно ухудшает как функциональные показатели пациентов, так и качество жизни, значима также сторона выполнения операции: пациенты после пневмонэктомии слева имеют лучшие показатели по сравнению с пациентами после пневмонэктомии справа. Таким образом, необходим мультидисциплинарный подход в ведении больных раком легкого, которым планируется пневмонэктомию, с участием онколога, пульмонолога, физиотерапевта, реабилитолога с учетом стороны выполненной операции.

19. Ferguson M.K., Parma C.M., Celauro A.D., Vigneswaran W.T. Quality of life and mood in older patients after major lung resection. *Ann Thorac Surg.* 2009 Apr; 87(4): 1007–12. doi: 10.1016/j.athorac-surg.2008.12.084.

20. Sartipy U. Prospective population-based study comparing quality of life after pneumonectomy and lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Dec; 36(6): 1069–74. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.05.011.

21. Пикин О.В., Чарышкин А.Л., Тонеев Е.А., Мартынов А.А., Лисютин Р.И., Зулькарняев А.Ш., Григорчук А.Ю., Мидленко О.В., Белоногов Н.И. Непосредственные результаты пневмонэктомии у больных немелкоклеточным раком легкого (по данным регионального онкологического центра). *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2019; 2: 66–79. [Pikin O.V., Charyshkin A.L., Toneev E.A.,

Martynov A.A., Lisyutin R.I., Zul'karnyaev A.Sh., Grigorchuk A.Yu., Midlenko O.V., Belonogov N.I. Immediate results of pneumonectomy in patients with non-small cell lung cancer (regional oncological center data). *Ulyanovsk Medico-Biological Journal.* 2019; 2: 66–79. (in Russian)].

22. Balduyck B., Hendriks J., Lauwers P., Van Schil P. Quality of life evolution after lung cancer surgery: a prospective study in 100 patients. *Lung Cancer.* 2007 Jun; 56(3): 423–31. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.01.013.

23. Schulte T., Schniewind B., Dohrmann P., Küchler T., Kurdow R. The extent of lung parenchyma resection significantly impacts long-term quality of life in patients with non-small cell lung cancer. *Chest.* 2009 Feb; 135(2): 322–329. doi: 10.1378/chest.08-1114.

Поступила/Received 01.06.2020
Принята в печать/Accepted 07.08.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тонеев Евгений Александрович, врач-хирург хирургического торакального отделения, ГУЗ «ОКОД»; ассистент кафедры факультетской хирургии, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). E-mail: e.toneev@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-8590-2350. E-mail: e.toneev@inbox.ru.

Пикин Олег Валентинович, доктор медицинских наук, заведующий торакальным хирургическим отделением, Московский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 2381-5969. AuthorID (РИНЦ): 98403. ORCID: 0000-0001-6871-6804.

Орёлкин Владислав Игоревич, врач-хирург хирургического отделения № 1, ГУЗ «ОКОД» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 7837-6868. AuthorID (РИНЦ): 1029627. ORCID: 0000-0002-2331-5908.

Чарышкин Алексей Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 7900-5585. AuthorID (РИНЦ): 520057. ORCID: 0000-0003-3978-1847.

Мартынов Александр Александрович, заведующий хирургическим торакальным отделением, ГУЗ «ОКОД» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 6726-7147. AuthorID (РИНЦ): 1043466. ORCID: 0000-0003-4662-9886.

Ремизова Яна Михайловна, студентка медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 1629-2255. AuthorID (РИНЦ): 531642. ORCID 0000-0002-0504-8957.

Чавкин Петр Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 1621-2457. AuthorID (РИНЦ): 530641. ORCID: 0000-0003-3439-9016.

ВКЛАД АВТОРОВ

Тонеев Евгений Александрович: разработка концепции научной работы, написание черновика рукописи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Пикин Олег Валентинович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Орёлкин Владислав Игоревич: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных.

Чарышкин Алексей Леонидович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Мартынов Александр Александрович: сбор и обработка данных.

Ремизова Яна Михайловна: сбор и обработка данных.

Чавкин Петр Михайлович: сбор и обработка данных.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Evgeniy A. Toneev, MD, Surgeon, Thoracic Surgery Department, Regional Clinical Oncology Center; PhD student, Department of Faculty Surgery, Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirova, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8590-2350. E-mail: e.toneev@inbox.ru.

Oleg V. Pikin, MD, DSc, Head of the Thoracic Surgery Department, P.A. Herzen Moscow Cancer Institute – branch of the Federal

State Budgetary Institution «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-6871-6804.

Vladislav I. Orelkin, MD, Surgeon, Abdominal Surgery Department, Regional Clinical Oncology Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2331-5908.

Aleksey L. Charyshkin, MD, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery, Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirova, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3978-1847.

Alexander A. Martynov, MD, Head of Thoracic Surgery Department, Regional Clinical Cancer Clinic (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4662-9886.

Yana M. Remizova, student, Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirova, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0504-8957.

Petr M. Chavkin, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Hospital Surgery, Anesthesiology, Intensive Care, Urology, Traumatology and Orthopedics. Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirova, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3439-9016.

AUTHOR CONTRIBUTION

Evgeniy A. Toneev: study conception, drafting of the manuscript, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Oleg V. Pikin: study conception, study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Vladislav I. Orelkin: study conception, data collection, data analysis.

Aleksey L. Charyshkin: study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Alexander A. Martynov: data collection, data analysis.

Yana M. Remizova: data collection, data analysis.

Petr M. Chavkin: data collection, data analysis.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-98-106
УДК: 616.5-006.81-097-037

Для цитирования: Михайлова И.Н., Трещалина Е.М., Утяшев И.А., Киселевский М.В., Лушникова А.А., Шубина И.Ж. Анализ свойств раково-тестикулярных антигенов как потенциальных маркеров диссеминации первичной меланомы кожи человека. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 98–106. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-98-106

For citation: Mikhaylova I.N., Treshalina E.M., Utyashev I.A., Kiselevsky M.V., Lushnikova A.A., Shubina I.Zh. Analysis of cancer-testis antigens as potential markers for dissemination of primary human skin melanoma. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 98–106. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-98-106

АНАЛИЗ СВОЙСТВ РАКОВО-ТЕСТИКУЛЯРНЫХ АНТИГЕНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ДИССЕМИНАЦИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

И.Н. Михайлова¹, Е.М. Трещалина^{1,2}, И.А. Утяшев¹, М.В. Киселевский¹,
А.А. Лушникова¹, И.Ж. Шубина¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия¹
Россия, 115548, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: treshalina@yandex.ru¹
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им.Г.Ф.Гаузе»,
г. Москва, Россия²
Россия, 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 11²

Аннотация

Цель исследования – анализ свойств раково-тестикулярных антигенов (РТА, *cancer-testis antigens*, *CTAs*), позволяющих рассматривать их в качестве маркеров диссеминации первичной меланомы кожи человека (МК). **Материал и методы.** Были рассмотрены доступные источники литературы, опубликованные в базах данных Pubmed, Scopus, Web of Science, eLibrary, РИНЦ. Всего найдено 176 публикаций с описанием свойств РТА и кодирующих генов, из которых 52 работы были использованы для написания обзора. **Результаты.** В двух разделах обзора представлены современные клинически значимые функции РТА и их генов: гиперэкспрессия, избирательная в условиях гетерогенной популяции злокачественной патологии и опосредованная гуморальными и/или клеточными иммунными реакциями; связь с онкогенным процессом при активации РТА генов с деметилированием промоторных участков при малигнизации, коррелирующая с прогрессией новообразования; условия для реализации эффективной иммунотерапии с использованием РТА и/или их генов. **Заключение.** В отечественной медицине пока не существует стандартов и клинических рекомендаций для использования РТА в прогнозе ранней диссеминации первичной МК. Поэтому очень актуальны исследования, посвященные анализу свойств РТА и кодирующих их генов, раскрывающие взаимосвязь злокачественной прогрессии первичной МК и опухолевого генеза, в том числе роль близких к стволовым циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) с фенотипом эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) для клинической диагностики ранней диссеминации МК. В результате значимыми диагностическими биомаркерами ранней диссеминации МК можно считать следующие РТА: *MAGE-A1*, *MAGE-A4* и *NY-ESO-1*, экспрессия которых коррелирует с клинико-патологической характеристикой прогрессии, с безрецидивной и общей выживаемостью пациентов; *MAGEA3*, экспрессия которого коррелирует с активацией гена *SPAG5* и обилием *CD8⁺* Т-клеток; *SSX* – маркер миграции стволовых клеток с идентификацией клеток с фенотипом ЭМП и/или ЦОК (по цтДНК), РТА *PRAME* – сигнальный маркер диссеминации увеальной меланомы.

Ключевые слова: раково-тестикулярные антигены, первичная меланомы кожи человека, прогноз диссеминации.

ANALYSIS OF CANCER-TESTIS ANTIGENS AS POTENTIAL MARKERS FOR DISSEMINATION OF PRIMARY HUMAN SKIN MELANOMA

И.Н. Михайлова¹, Н.М. Трешалина^{1,2}, И.А. Утышев¹, М.В. Киселевский¹,
А.А. Лushnikova¹, И.Ж. Шубина¹

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia¹
24, Kashirskoye shosse, 115478, Moscow, Russia. E-mail: treshalina@yandex.ru¹
Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia²
11, Pirogovskaya Street, 119435, Moscow, Russia²

Abstract

Purpose of the study: to analyze characteristics of cancer-testis antigens (CTAs) as potential biomarkers for dissemination of primary human skin melanoma (SM). **Material and Methods.** Recent publications from Pubmed, Scopus and eLibrary databases were analyzed for the available appropriate literature review. In total, 176 papers reported the description of CTAs and encoding genes and their potential for prognosis of primary SM dissemination. The authors included 52 of them in the given review. **Results.** Two sections of the paper comprise clinically significant characteristics of CTAs and their genes, including overexpression, which is selective for the heterogeneous tumor cell populations and mediated by humoral and/or cellular immune reactions; the association of tumor process and activation of CTA genes by demethylation of promotor sites, which is correlated with tumor progression; and the conditions required for effective immunotherapy involving CTAs and/or their genes. **Conclusion.** At present, there are no standards or clinical recommendations for the CTA-based prognosis of the early dissemination of primary skin melanoma. Therefore, it is important to study and analyze the CTA and encoding gene characteristics that reveal the connection between primary SM progression and tumor genesis including the role of circulating tumor cells (CTC), similar to stem cells, which have epithelial-mesenchymal transition (EMT) phenotype, for clinical diagnostics of early SM dissemination. As a result of the study, the following CTAs could be considered as significant biomarkers of the early SM dissemination: MAGE-A1, MAGE-A4 and NY-ESO-1, which expression correlates with the clinical pathological description of the disease progression, as well as with the relapse-free period and overall survival of the patients; MAGEA3, which expression correlates with SPAG5 activation and CD8⁺ T-cell abundance; SSX, a marker for stem cell migration including identification of the cells with EMT and/or CTCs; and PRAME, signaling marker for dissemination of the uveal melanoma.

Key words: cancer-testis antigens, primary human skin melanoma, diagnostics of dissemination.

Иммунотерапевтические свойства РТА как маркеров прогрессии меланомы кожи

Свойства раково-тестикулярных антигенов (РТА, *cancertestis antigens*, CTAs) широко известны. Множество публикаций посвящено экспрессии РТА при меланоме кожи (МК). Доказано, что в условиях гетерогенной популяции злокачественной патологии экспрессия РТА избирательна и сопряжена с гуморальными и/или клеточными иммунными реакциями, опосредующими прогрессию, в том числе МК, а активация РТА генов связана с деметилированием соответствующих промоторных участков при малигнизации [1–3]. Эти свойства использованы при изучении РТА в качестве диагностических биомаркеров и мишеней для иммунотерапии, а кодирующие их гены – при изучении опухолевого генеза и злокачественной прогрессии [4]. Презентация РТА в иммунной системе с запуском цитотоксического и гуморального иммунных ответов связана с их пептидной природой, что позволяет взаимодействовать с аллоспецифичными HLA I или II класса [5–7]. Вызванный РТА иммунный ответ против МК реализуется благодаря прямой связи между экспрессией кодирующих их

генов и сигналом к инфильтрации CD8⁺ клетками, манифестирующим хороший прогноз [8].

Доказана связь, по меньшей мере, 19 экспрессируемых клетками МК антигенов с динамикой гуморальных и/или Т-клеточных иммунных реакций у пациентов, сопряженная с прогрессией опухоли. Профили экспрессии антигенов и их эволюция с течением времени обсуждаются при оценке прогноза выживаемости при первичной и метастатической МК. Еще в 2006 г. С. Barrow et al. у пациентов с первичной (n=251) и метастатической МК (n=174) типировали ИГХ экспрессию дифференцировочных антигенов (ДА) (gp100, Melan-A, тирозиназа), а также 3 наиболее изученных РТА (MAGE-A1, MAGE-A4 и NY-ESO-1). Авторы показали, что частота экспрессии ДА в опухолях была высокой (93–95 %), а экспрессия NY-ESO-1 чуть ниже (45 %), но в обоих случаях не зависела от стадии болезни. Напротив, динамика экспрессии MAGE-A1 и MAGE-A4 зависела от стадии: в первичных опухолях она была низкой (20 % и 9 % соответственно), в отдаленных метастазах достигала 51 % и 44 %. Более того, в изъязвленных первичных опухолях экспрессия MAGE-A1 воз-

растала вдвое (30 % против 15 %; $p=0,006$), как и для более толстых в отличие от тонких меланом (26 % против 10 %; $p=0,001$).

Клиническое исследование, посвященное выявлению естественных антител против двух белков подсемейства MAGEA, MAGEA4 и MAGEA10 у пациентов с МК на разных стадиях заболевания, показало интересные результаты. Обнаружено, что иммунный ответ против MAGEA4/MAGEA10 был гетерогенным, и только ~8 % пациентов имели сильный ответ. Сравнительный анализ выраженности реакции пациентов в зависимости от стадии заболевания показал наибольшее число таких реакций при МК II стадии. Эти данные подтверждают, что иммунная система участвует в контроле меланомы на ранних стадиях заболевания [9].

Понимание взаимодействия между опухолью и иммунной системой хозяина имеет решающее значение для поиска прогностических биомаркеров [8, 10]. Разработанный В. Li et al. с помощью РНК-seq вычислительный подход к изучению иммунных инфильтрирующих опухолевых клеток и их взаимодействия с раковыми клетками, в том числе с МК, позволил расширить понимание взаимодействия опухоль/иммунитет. Анализируя экспрессию MAGEA3 и обилие CD8⁺ Т-клеток в МК, авторы характеризуют его как потенциальную иммунную мишень, которая, в свою очередь, активирует ген SPAG5, кодирующий белок, связанный с функциональной и динамической регуляцией митотических веретен. Эти свойства позволили охарактеризовать данные РТА как «целевые» антигены при клинических испытаниях антимеланомной иммунотерапии [11, 12].

Позже методом ПЦР, совмещенной с ОТ-ПЦР, показана корреляция экспрессии генов CTAG1 и MAGEC1 в первичной МК с выживаемостью пациентов. Положительная корреляция ($r>0,4$) с выживаемостью пациентов после операции выявлена при экспрессии хотя бы одного из генов MAGEB2, MAGEB4, MAGEA1, MAGEA4 или MAGEA10, а также генов DDP4, TNC и SPP1, отрицательная – генов SILV, MLANA ($p<0,02$; $r>0,6$). Авторы предположили, что экспрессия сигнальных генов может быть независимым прогностическим фактором с высокой специфичностью и чувствительностью для продолжительности жизни после хирургической операции и при склонности к метастазированию [13].

Определенный интерес вызывает сообщение о РТА II типа D2 (MAGED2) при МК. Известно, что он способствует канцерогенезу аналогично другим белкам MAGE. Проведен ряд исследований молекулярных функций MAGED2 в клеточном ответе линии U2OS (Human Bone Osteosarcoma Epithelial Cells) на повреждение ДНК камптотецином (CPT). Оказалось, что после удаления CPT MAGED2-истощенные клетки имели более низкие уровни p21 и p27 с увеличением числа бромдезоксифуридин (BrdU⁺) положительных клеток в S-фазе и одновре-

менным уменьшением клеток в G2-фазе. Эта перестройка клеточного цикла была P21-независимой, но ATR-, SKP2- и CDC20-зависимой. Истощение MAGED2 не оказало влияния на выживаемость клеток. Таким образом, MAGED2 снизил реплицирующий стресс, связанный с CPT, что предполагает его участие в поддержании стабильности генома [14].

В работе М. Mori et al. [15] рассматривается XAGE-1b ген, член подсемейства XAGE, принадлежащего семейству GAGE, экспрессируемого также в клетках МК. Белок, кодируемый геном XAGE-1b, содержит сигнал ядерной локализации и имеет сходство последовательности с другими белками семейств GAGE/PAGE. Из-за профиля экспрессии и сходства последовательности этот белок принадлежит к семейству антигенов РТА, которое первоначально идентифицировали с помощью компьютерного скрининга. Показана более высокая коэкспрессия XAGE-1b и NY-ESO-1 ($p<0,01$ в XAGE-1b и $p<0,05$ в NY-ESO-1) в метастатических лимфоузлах и метастазах в коже против первичной МК ($n=113$). Отсутствие экспрессии XAGE-1b и NY-ESO-1 у пациентов с первичной МК было сопряжено с большей выживаемостью и расценено как результат низкой степени риска диссеминации и остановки прогрессирования опухоли.

Высказывается мнение, что РТА и кодирующие их немутантные (нормальные) гены, в частности MAGE-A1, MAGE-A3, MAGE-A4, NY-ESO-1 и др., могут служить мишенями для ассоциированных с ними диагностических биомаркеров МК и увеальной меланомы вследствие повышения уровня экспрессии этих генов [4, 10, 16–21]. Детальный анализ экспрессии РТА в клетках выявил корреляцию повышения уровня, например, мРНК MAGE с опухолевой прогрессией. Это подтверждает прогностическую роль данного маркера при метастазировании МК [22].

Исследовано влияние экспрессии различных РТА на анамнез и другие клиничко-патологические характеристики первичной МК. С помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса показано, что у 348 пациентов с первичной МК I и II стадии ИГХ экспрессия MAGE-A1, MAGE-A4 и NY-ESO-1 коррелирует с клиничко-патологическими характеристиками, безрецидивной и общей выживаемостью [17]. Подробно описаны количественные уровни экспрессии наиболее часто встречающихся меланома-ассоциированных РТА MAGE-A3, MAGE-A1, NY-ESO-1, MAGE-A4, SSX2, MAGE-A2, MAGE-C1/CT7, SSX1, MAGE-C2/CT10 и MAGE-A12 и их генов. На примере MAGE-A3 показано, что экспрессия мРНК в среднем достигает 36 % в первичных опухолях, тогда как метастатические опухоли имеют уровень экспрессии 55–81 %. То же самое относится к содержанию белка MAGE-A3 в первичных опухолях против метастатических – 15–37 % vs 25–70 %. Эта тенденция увеличения экспрессии в метастазах

наблюдалась также для MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A4, MAGE-A12 и NY-ESO-1 [23]. Анализ результатов клинических испытаний с оценкой иммунотерапевтических эффектов позволил сделать вывод о лучшей выживаемости пациентов с МК при высокой экспрессии антигенов NY-ESO-1 и MAGE [21, 24]. На основании ряда перечисленных свойств предложено использовать эти РТА в иммунотерапии МК [7].

В одной из последних работ описывается возможность использования РТА при дифференциальной диагностике меланомы лентиго (МЛ). С этой целью апробирована панель РТА (MAGE-A1, A2-A3, NY-ESO-1, PRAME, SSX-2 и MAGE-A антител, реагирующих с -A1, -A2, -A3, -A4, -A6, -A10 и -A12). Оказалось, что МЛ экспрессирует только MAGE, NY-ESO-1 и SSX-2, а экспрессия PRAME избирательна и обнаруживается только в гораздо более высоких уровнях. Сравнительное исследование при наличии множества адекватных контролей позволило авторам охарактеризовать антиген PRAME как дифференциальный маркер злокачественных клеток [25].

Результаты тестирования РТА в МК у детей резко отличаются от таковых у взрослых. Показано, что это связано с иной биологией заболевания. Авторы публикации изучили экспрессию основных РТА MAGE-A1, MAGE-A4, CT7/MAGE-C1, NY-ESO-1 и GAGE при детской МК и показали, что экспрессия этих антигенов была фокальной и отмечалась только в очень небольших опухолевых областях (<5 %), что резко контрастирует с экспрессией у взрослых. По мнению авторов, указанные антигены нельзя считать диагностическими маркерами при детских МК [26].

Один из экспрессируемых при злокачественных новообразованиях РТА PRAME интересен, прежде всего, для увеальной меланомы (УМ). При высоком уровне экспрессии PRAME локализуется в ядре, цитоплазме и на клеточной мембране [27]. Клинические наблюдения у пациентов с УМ выполнены с оценкой первичного статуса против стадии заболевания. Показано, что статус PRAME был отрицательным в 65,4 % и положительным в 34,6 % случаев. Причем пациентов с УМ IIA–IIIB стадии было 89,1 % [28]. Возможность оценки риска метастазирования УМ с помощью статуса PRAME подтверждена в более позднем исследовании [29].

При изучении PRAME у взрослых с другими солидными опухолями или онкогематологическими заболеваниями его экспрессия выявлена примерно у каждого второго больного. Перспективность иммунотерапии против данного антигена при экспрессирующих антиген опухолях связана с тем, что он является онкоспецифическим маркером и мишенью для моноклональных антител. Антиген PRAME активен на всех стадиях дифференцировки опухолевых клеток, вызывая спонтанный Т-клеточный ответ, а его роль в иммунном надзоре связана с появлением PRAME-специфических

Т-клеток [30, 31]. Дальнейшее изучение этого антигена с помощью специфических siRNAs показало снижение выживаемости клеток меланомы A2058 после их обработки цисплатином, индуцирующим апоптоз. Исследование профилей экспрессии клеточных генов после сайленсинга в CT16⁺ клетках и гиперэкспрессии CT16 в клетках меланомы WM-266-4 CT16⁻ показало, что этот эффект CT16 связан с положительной регуляцией антиапоптотических генов металлотионеина 2А и интерлейкина 8 одновременно с независимым от p53 ингибированием экспрессии гена DICKKOPF 1 (DKK1), индуцирующего апоптоз. CT16 также усиливает экспрессию связывающего жирные кислоты белка 7, известного промотора прогрессии МК. Интересно, что CT16 не регулировал апоптотические гены посредством метилирования ДНК: в 20 образцах ткани метастазов меланомы средний уровень мРНК DKK1 был достоверно ($p < 0,05$) ниже в опухолях с высокой экспрессией CT16 ($n=3$) по сравнению с опухолями с низкой экспрессией CT16 ($n=17$). Сделан вывод о том, что CT16 способствует выживанию клеток меланомы и, следовательно, является потенциальной мишенью для воздействия [32].

Анализируя приведенные выше свойства значимых для МК РТА и их генов, можно согласиться с мнением, сформулированным в одном из тематических обзоров [33]. Авторы резюмируют, что экспрессия РТА в половых клетках при меланоме коррелирует со злокачественностью, тяжестью заболевания и служит мишенью для иммунотерапии. Одновременно авторы считают недоработкой недостаточное понимание роли, которую эти белки играют в развитии рака, например, их роль в иммортализации клеток, в эволюции генома и в метаболизме злокачественной клетки. Они признают существование субпопуляции клеток со стволовыми функциями и их роль в стимуляции злокачественного процесса, считая их в значительной степени неиспользованным ресурсом, который может играть фундаментальную роль в прогрессировании опухоли. Это позволяет авторам считать диагностические оценки РТА и кодирующих генов адекватными для прогноза и предупреждения метастазирования (диссеминации) ряда злокачественных опухолей, включая МК.

Мы также считаем, что злокачественные клетки с нестабильным геномом реализуют способность к диссеминации (метастазированию) вследствие реактивации процессов эмбрионального развития, в том числе при генотоксическом стрессе, что позволяет им ускользать от иммунологического надзора. Кроме того, есть основания полагать, что между направленным подавлением иммунной системы, сопутствующими гормональными сдвигами (высокий уровень эстрогенов) и отсутствием факторов торможения развития меланомы существует причинно-следственная связь [34]. В таком случае отсутствие ответа метастазирующих опухолей на иммунотерапию связано с реактивацией программ,

которая происходит на ранних стадиях плацентации при генотоксическом стрессе. Эти процессы описаны в публикации, посвященной эпигенетическим факторам нестабильности эмбрионального генома человека [35]. Еще одна публикация также констатирует свойство MAGE управлять прогрессией опухоли посредством различных механизмов, что в конечном итоге приводит к росту опухоли, метастазированию и рецидивам. Авторы считают целесообразным выяснение эпигенетической регуляции этого семейства РТА, в том числе изучение профилей транскрипции генов, контролирующих aberrантное взаимодействие [36, 37].

Возможное участие РТА в запуске прогрессии клеток меланомы

Эволюционный анализ подтвердил приведенные выше свойства РТА, в том числе способность стимулировать генерацию злокачественных стволовых клеток, что позволило предложить в качестве механизма запуска этого процесса индукцию регулятора опухолевой прогрессии – эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП, epithelial-mesenchymal transition, EMT), который задействован в процессе канцерогенеза и реализуется в процессе активации генетических и эпигенетических изменений онкогенов и супрессорных генов [38]. В частности, третий тип ЭМП сообщает клеткам способность к миграции с увеличением секреции деградативных ферментов, лизирующих окружающий внеклеточный матрикс, а aberrантная гиперэкспрессия РТА в опухоли (например, SSX, MAGE-A, MAGE-D4B, CAGE, Piwil2, DNAB8, SPANX, CT45A1) способствует ЭМП и генезу стволовых клеток, усиливая инвазию, метастазирование и резистентность к апоптозу. Описана способность клеток меланомы переключать фенотип из пролиферативного состояния в более инвазивное подобно классическому ЭМП [1, 18, 39–41]. Подвергнутые ЭМП клетки МК ускользают от уничтожения Т-клетками, специфичными для антигенов, экспрессия которых понижена этим процессом [40].

Большой интерес представляет обзор F. Voss et al., в котором ЭМП и генерация циркулирующих стволовых клеток (ЦОК) постулируются как фундаментальные причины, способствующие образованию метастазов и рецидиву опухоли [42]. ЭМП часто играет решающую роль в регуляции эпигенетических процессов, морфофункциональных свойствах клеток при прогрессировании опухоли и формировании метастазов. Клетки на этапе ЭМП могут приобрести гибридные фенотипы со смешанными эпителиальными (Е) и мезенхимальными (М) свойствами, в отличие от бинарного переключения Е-М. Динамику различных этапов опухолевой прогрессии может отражать математическое моделирование с использованием экспериментальных данных для идентификации механизмов регуляции ЭМП и ЦОК. Способность

опухоли потенцировать приобретенные свойства стволовых клеток может, по мнению авторов, стать фактором, запускающим диссеминацию злокачественной опухоли [43].

Существует мнение, что перекрестное взаимодействие иммунных клеток возможно как с меланомными клетками, имеющими фенотип ЭМП, так и с клетками нативной или адаптивной иммунной системы [44]. Описана, например, двунаправленная перекрестная связь между экспрессией PD-L1 и переходом эпителия в мезенхиму с участием CD44 и виментина [45].

Пластичность опухолевых, в том числе меланомных, клеток позволяет переключать их фенотип между различными формами и способствует образованию прометастатических подмножеств опухолевых клеток. L. Huergo-Zapico et al. считают, что натуральные киллеры (НК) могут повышать злокачественность клеток меланомы, индуцируя изменения, относящиеся к ЭМП и в более широком смысле к переходу фенотипа от пролиферативных к инвазивным формам. Они показали, что при совместном культивировании с НК на меланомных клетках индуцировались эффекты, аналогичные тем, которые индуцируются ЭМП-стимулирующими цитокинами. Это проявилось в регуляции стволовых и ЭМП-маркеров, морфологическом переходе, ингибировании пролиферации и повышении способности к инвазии клеток в матриксе. Выявлена зависимость между этими проявлениями, вовлечением НКр30 или НКГ2D и высвобождением цитокинов, включая ИФН γ и TNF α . В двух различных клеточных линиях меланомы с помощью масс-спектрометрического протеомного анализа обнаружено частичное перекрытие протеомных профилей, индуцируемых НК-клетками или ЭМП-цитокинами. Последнее свидетельствует о различных путях воздействия НК-клеток на прогрессию меланомы [46]. Ранее на мышках с метастазирующей в легкие перевиваемой меланомой B16 было показано, что это воздействие также находится в состоянии ауторегуляции. Например, созревание НК-клеток индуцируется белковым фактором транскрипции (TF) Zeb2 – гена, кодирующего важный регулятор ЭМП перехода в злокачественных клетках. Причем в лишенных Zeb2 НК-клетках наблюдалась интенсификация метастатических потенциалов [47].

В качестве регулятора ЭМП на модели метастазирующей в легкие мышшиной меланомы изучался тромбоспондин 1 (Thrombospondin 1, THBS1). Было показано, что высокоэкспрессированный в клетках с мезенхимальным фенотипом THBS1 является основным физиологическим активатором трансформирующего фактора роста (TGF)- β и участвует в процессе метастазирования меланомы, похожем на ЭМТ. В опыте экспрессия и секреция THBS1 были повышены в клетках меланомы, имеющих инвазивный, лекарственно устойчивый, сохраняющий маркеры мезенхимального феноти-

па, и коррелировали со сниженной экспрессией генов, участвующих в пигментации. Опосредованное блокирование THBS1 в мезенхимальных меланомных клетках и нейтрализация антител к нему уменьшали инвазию, в то время как эктопическая экспрессия THBS1 в эпителиальных клетках усиливала инвазию. В биоптатах метастатических узлов меланомы в легких обнаружена aberrантная экспрессия белка THBS1 [48]. Для выявления взаимосвязи THBS1 и РТА, значимых для прогрессии МК, целесообразно иметь конкретные клинические или клинико-лабораторные данные с адекватной корреляционной статистикой.

Экспрессия РТА в МК сопряжена с потенциалом самообновления и плюрипотентности. Некоторые гены РТА и их антигены, включая SSX, NY-ESO-1 и N-RAGE, экспрессируются в недифференцированных мезенхимальных стволовых клетках (МСК) и снижают экспрессию после дифференцировки остеоцитов и адипоцитов SSX. Например, они локализуются в цитоплазме и перекрываются в областях, где накапливаются матриксная металлопротеиназа 2 (MMP2) и виментин при отсутствии каких-либо белковых взаимодействий между ними. На клеточной линии меланомы DFW, экспрессирующей SSX, MMP2 и виментин, обнаружено снижение миграции клеток при регуляции SSX вниз, снижение уровня MMP2 и увеличение экспрессии Е-кадгерина с имитацией ЭМП. Это позволило авторам считать SSX маркером миграции стволовых клеток, в том числе при метастазировании [49].

Как преобладающий способ метастазирования обсуждаются коллективная миграция (multimarker) и инвазия через опухолевые почки со скоплением циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК, circulating tumor cells, CTCs) при аналогичной способности отдельных ЦОК. В результате клеткой сохраняются эпителиальные признаки адгезии и одновременно приобретаются мезенхимальные характеристики миграции и инвазии, расцененные в условиях гетерогенности ЦОК как процесс трансдифференцировки [50]. Выявлена прямая связь наличия ЦОК с более короткой общей и безрецидивной выживаемостью и корреляция показателей ЦОК с концентрацией цтДНК (circulating tumor DNA, ctDNA) в плазме параллельно фармакодинамическим изменениям после начала лечения. Результативность контроля ЦОК с помощью минимально инвазивного образца крови свидетельствует о целесообразности использования его в качестве прогностического маркера метастазирования [51, 52].

Заключение

РТА *MAGE-A1*, *MAGE-A4* и *NY-ESO-1* привлекают внимание в качестве потенциальных маркеров диссеминации первичной меланомы кожи в силу множества причин. Фактически доказаны следующие свойства РТА: продукция

немутантными генами; презентация различными молекулами антигенов главного комплекса гистосовместимости; избирательная гиперэкспрессия; резкое изменение уровня экспрессии (вираж) при прогрессии; индукция ЭМП с трансформацией клеток по типу стволовых; корреляция экспрессии с клинико-патологическими характеристиками: безрецидивной и общей выживаемостью, сопоставимой по величине с влиянием толщины опухоли по Бреслоу, изъязвления и пролиферации.

Эти свойства сообщают клеткам МК способность к миграции с увеличением секреции ферментов, лизирующих окружающий внеклеточный матрикс, а aberrантная гиперэкспрессия РТА в опухоли (например, *SSX*, *MAGE-A*, *MAGE-D4B*, *CAGE*, *Piwi2*, *DNAJB8*, *SPANX*, *CT45A1*) – ЭМП, усиливая инвазию, метастазирование и резистентность к апоптозу. Подтверждением прогностической ценности РТА служит, например, увеличение уровня экспрессии *MAGE-A1*, *MAGE-A2*, *MAGE-A4*, *MAGE-A12* (мРНК *MAGE*) и *NY-ESO-1* в метастазах по сравнению с первичными опухолями; корреляция экспрессии *MAGE-A1*, *MAGE-A4* и *NY-ESO-1* с клинико-патологическими характеристиками, безрецидивной и общей выживаемостью. Статистический анализ экспрессии основных РТА ($RR=1,715$, 95 %, $DI=0,430-0,902$, $p=0,01$) с достоверной коэкспрессией друг с другом ($p<0,001$) убеждает в справедливости вывода о том, что их можно рассматривать как мощный независимый предиктор безрецидивной и общей выживаемости. Для оценки роли РТА в прогнозе диссеминации МК важна презентация антигенов в иммунной системе с запуском цитотоксического и гуморального иммунных ответов, связанная с их пептидной природой и сочетанием с аллоспецифичными HLA I или II классов. Вызванный РТА иммунный ответ реализуется благодаря прямой связи между экспрессией кодирующих их генов и сигналом к инфильтрации CD8.

Важно, что существенные для МК взрослых пациентов РТА не задействованы в аналогичных процессах диссеминации МК у детей. При УМ сигнальным маркером можно рассматривать антиген PRAME. Показательна роль ЭМП в регуляции эпигенетических процессов и морфофункциональных свойств диссеминирующих клеток при формировании метастазов МК. Предполагается, что пусковым механизмом метастазирования первичной МК служит взаимовлияние ЭМП и циркулирующих стволовых клеток (ЦОК) с признаками стволовости.

Таким образом, хороший прогноз для пациентов с первичной МК, протекающей бессимптомно в послеоперационном периоде, зависит от раннего выявления субклинической диссеминации с последующей адекватной профилактикой метастазирования.

В качестве маркеров диссеминации первичной меланомы кожи перспективны следующие РТА:

– MAGE-A1, MAGE-A4 и NY-ESO-1, экспрессия которых коррелирует с клинико-патологической характеристикой прогрессии, безрецидивной и общей выживаемостью пациентов;

– MAGEA3, экспрессия которого коррелирует с активацией гена SPAG5 и обилием CD8⁺ Т-клеток;

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. Киев, 2005. 792 с. [Berezhnaya N.M., Chekhun V.F. Immunology of malignant growth. Kiev, 2005. 792 p. (in Russian)].
2. Mikhaylova I.N., Kovalevsky D.A., Morozova L.F., Golubeva V.A., Cheremushkin E.A., Lukashina M.I., Voronina E.S., Burova O.S., Utyashev I.A., Kiselev S.L., Demidov L.V., Beablashvili R.Sh., Baryshnikov A.Y. Cancer/testis genes expression in human melanoma cell lines. *Melanoma Res.* 2008 Oct; 18(5): 303–13. doi: 10.1097/CMR.0b013e32830e391d.
3. Grizzi F, Mirandola L., Qehajaj D., Cobos E., Figueroa J.A., Chiriva-Internati M. Cancer-testis antigens and immunotherapy in the light of cancer complexity. *Int Rev Immunol.* 2015; 34(2): 143–53. doi: 10.3109/08830185.2015.1018418.
4. Salmaninejad A., Zamani M.R., Pourvahedi M., Golchehre Z., Hosseini Bereshneh A., Rezaei N. Cancer/Testis Antigens: Expression, Regulation, Tumor Invasion, and Use in Immunotherapy of Cancers. *Immunol Invest.* 2016 Oct; 45(7): 619–40. doi: 10.1080/08820139.2016.1197241.
5. Jäger E., Chen Y.T., Drijfhout J.W., Karbach J., Ringhoffer M., Jäger D., Arand M., Wada H., Noguchi Y., Stockert E., Old L.J., Knuth A. Simultaneous humoral and cellular immune response against cancer-testis antigen NY-ESO-1: definition of human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-A2-binding peptide epitopes. *J Exp Med.* 1998 Jan 19; 187(2): 265–70. doi: 10.1084/jem.187.2.265.
6. Wang L., Xu Y., Luo C., Sun J., Zhang J., Lee M.W., Bai A., Chen G., Frenz C.M., Li Z., Huang W. MAGEA10 gene expression in non-small cell lung cancer and A549 cells, and the affinity of epitopes with the complex of HLA-A(*0201) alleles. *Cell Immunol.* 2015 Sep; 297(1): 10–8. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.05.004.
7. Водолажский Д.И., Кут О.И., Могушкова Х.А., Пушкин А.А., Тимошккина Н.Н. Раковые тестикулярные антигены в иммунотерапии злокачественных опухолей. *Сибирский онкологический журнал.* 2017; 16(2): 71–81. [Vodolazhsky D.I., Kut O.I., Mogushkova K.A., Pushkin A.A., Timoshkina N.N. Cancer testis antigens in cancer immunotherapy. *Siberian Journal of Oncology.* 2017; 16(2): 71–81. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-71-81.
8. da Silva V.L., Fonseca A.F., Fonseca M., da Silva T.E., Coelho A.C., Kroll J.E., de Souza J.E.S., Stransky B., de Souza G.A., de Souza S.J. Genome-wide identification of cancer/testis genes and their association with prognosis in a pan-cancer analysis. *Oncotarget.* 2017 Oct 10; 8(54): 92966–77. doi: 10.18632/oncotarget.21715.
9. Öunap K., Kurg K., Vösa L., Maiväli Ü., Teras M., Planken A., Ustav M., Kurg R. Antibody response against cancer-testis antigens MAGEA4 and MAGEA10 in patients with melanoma. *Oncol Lett.* 2018; 16(1): 211–8. doi: 10.3892/ol.2018.8684.
10. Li B., Severson E., Pignon J.C., Zhao H., Li T., Novak J., Jiang P., Shen H., Aster J.C., Rodig S., Signoretti S., Liu J.S., Liu X.S. Comprehensive analyses of tumor immunity: implications for cancer immunotherapy. *Genome Biol.* 2016 Aug 22; 17(1): 174. doi: 10.1186/s13059-016-1028-7.
11. Barrow C., Browning J., MacGregor D., Davis I.D., Sturrock S., Jungbluth A.A., Cebon J. Tumor antigen expression in melanoma varies according to antigen and stage. *Clin Cancer Res.* 2006 Feb 1; 12(3 Pt 1): 764–71. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1544.
12. Babatunde K.A., Najafi A., Salehipour P., Modarressi M.H., Mobasheri M.B. Cancer/Testis genes in relation to sperm biology and function. *Iran J Basic Med Sci.* 2017 Sep; 20(9): 967–974. doi: 10.22038/IJBMS.2017.9259.
13. Михайлова И.Н., Ковалевский Д.А., Вишневская Я.В., Утяшев И.А., Голубева В.А., Черемушкин Е.А., Субраманиан С., Кондратьева Т.Т., Киселев С.Л., Демидов Л.В., Барышников А.Ю., Бибилашвили Р.Ш. Экспрессия генов раково-тестикулярных антигенов в первичной меланоме кожи человека. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2010; 21(2): 52–64. [Mikhailova I.N., Kovalevsky D.A., Vishnevskaya Ya.V., Utyashev I.A., Golubeva V.A., Cheremushkin E.A., Subramanian S., Kondratieva T.T., Kiselev S.L., Demidov L.V., Baryshnikov A.Yu., Bibilashvili R.Sh. Expression of genes for testicular cancer antigens in primary melanoma of human skin. *Bulletin of the Russian Oncology Center N.N. Blokhin RAMS.* 2010; 21 (2): 52–64. (in Russian)].
14. Trussart C., Pirlet C., Di Valentin E., Piette J., Habraken Y. Melanoma antigen-D2 controls cell cycle progression and modulates the DNA damage response. *Biochem Pharmacol.* 2018 Jul; 153: 217–229. doi: 10.1016/j.bcp.2018.01.035.

– SSX – маркер миграции стволовых клеток с идентификацией клеток с фенотипом ЭМП и/или ЦОК (по цтДНК);

– PRAME – сигнальный маркер диссеминации уvealной меланомы.

15. Mori M., Funakoshi T., Kameyama K., Kawakami Y., Sato E., Nakayama E., Amagai M., Tanese K. Lack of XAGE-1b and NY-ESO-1 in metastatic lymph nodes may predict the potential survival of stage III melanoma patients. *J Dermatol.* 2017 Jun; 44(6): 671–680. doi: 10.1111/1346-8138.13730.
16. Yourc'h-Jourdain M., Volteau C., Nguyen J.M., Khammari A., Dreno B. Melanoma gene expression and clinical course. *Arch Dermatol Res.* 2009 Oct; 301(9): 673–9. doi: 10.1007/s00403-009-0944-8.
17. Svobodová S., Browning J., MacGregor D., Pollara G., Scolyer R.A., Murali R., Thompson J.F., Deb S., Azad A., Davis I.D., Cebon J.S. Cancer-testis antigen expression in primary cutaneous melanoma has independent prognostic value comparable to that of Breslow thickness, ulceration and mitotic rate. *Eur J Cancer.* 2011 Feb; 47(3): 460–9. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.042.
18. Yang P., Huo Z., Liao H., Zhou Q. Cancer/testis antigens trigger epithelial-mesenchymal transition and genesis of cancer stem-like cells. *Curr Pharm Des.* 2015; 21(10): 1292–300. doi: 10.2174/1381612821666141211154707.
19. Lezcano C., Jungbluth A.A., Nehal K.S., Hollmann T.J., Busam K.J. PRAME Expression in Melanocytic Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2018 Nov; 42(11): 1456–1465. doi: 10.1097/PAS.0000000000001134.
20. Haag G.M., Zoernig I., Hassel J.C., Halama N., Dick J., Lang N., Podola L., Funk J., Ziegelmeier C., Juenger S., Bucur M., Umansky L., Falk C.S., Freitag A., Karapanagiotou-Schenkel I., Beckhove P., Enk A., Jaeger D. Phase II trial of ipilimumab in melanoma patients with preexisting humoral immune response to NY-ESO-1. *Eur J Cancer.* 2018 Feb; 90: 122–129. doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.001.
21. Füssler M., Diem S., Mangana J., Hasan Ali O., Berner F., Bomze D., Ring S., Niederer R., Del Carmen Gil Cruz C., Pérez Shiba-yama C.I., Krolík M., Siano M., Joerger M., Recher M., Risch L., Güsewell S., Risch M., Speiser D.E., Ludwig B., Levesque M.P., Dummer R., Flatz L. Antibodies as biomarker candidates for response and survival to checkpoint inhibitors in melanoma patients. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 50. doi: 10.1186/s40425-019-0523-2.
22. Михайлова И.Н., Ковалевский Д.А., Бурова О.С., Голубева В.А., Морозова Л.Ф., Воронина Е.С., Утяшев И.А., Аллахвердян Г.С., Субраманиан С., Кондратьева Т.Т., Черемушкин Е.А., Киселев С.Л., Демидов Л.В., Барышников А.Ю., Бибилашвили Р.Ш. Экспрессия раково-тестикулярных антигенов в клетках меланомы человека. *Сибирский онкологический журнал.* 2010; 37(1): 1–11. [Mikhaylova I.N., Kovalevsky D.A., Burova O.S., Golubeva V.A., Morozova L.F., Voronina E.S., Utyashev I.A., Allahverdyan G.S., Subramanian S., Kondratieva T.T., Cheremushkin E.A., Kiselev S.L., Demidov L.V., Baryshnikov A.Yu., Beablashvili R.Sh. Expression of cancer testis antigens in human melanoma cells. *Siberian Journal of Oncology.* 2010; 37(1): 29–39. (in Russian)].
23. Tio D., Kasiem F.R., Willemsen M., van Doorn R., van der Werf N., Hoekzema R., Luiten R.M., Bekkenk M.W. Expression of cancer/testis antigens in cutaneous melanoma: a systematic review. *Melanoma Res.* 2019 Aug; 29(4): 349–357. doi: 10.1097/CMR.0000000000000569.
24. Schadendorf D., van Akkooi A.C.J., Berking C., Griewank K.G., Gutzmer R., Hauschild A., Stang A., Roesch A., Ugurel S. Melanoma. *Lancet.* 2018 Sep 15; 392(10151): 971–984. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31559-9.
25. Tio D., Willemsen M., Krebbers G., Kasiem F.R., Hoekzema R., van Doorn R., Bekkenk M.W., Luiten R.M. Differential Expression of Cancer Testis Antigens on LentigoMaligna and LentigoMaligna Melanoma. *Am. J. Dermatopathol.* 2020; 42(8): 625–627. doi: 10.1097/DAD.0000000000001607.
26. Behrendt N., Schultewolter T., Busam K., Frosina D., Spagnoli G., Jungbluth A. Expression of cancer testis (CT) antigens in pediatric and adolescent melanomas. *Pathology.* 2017; 38(4): 303–11. doi: 10.1007/s00292-017-0311-z.
27. Лыжко Н.А., Ахлынина Т.В., Мисюрин А.В., Финашутина Ю.П., Аксенова Е.В., Солдатова И.Н., Мисюрин В.А., Барышников А.Ю. Повышение уровня экспрессии гена PRAME в опухолевых клетках сопровождается локализацией белка в клеточном ядре. *Российский биотерапевтический журнал.* 2015; 14(4): 19–30. [Lyzhko N.A., Misyurin A.V., Ahlynina T.V., Finashutina Y.P., Akseanova E.V., Soldatova I.N., Misyurin V.A., Baryshnikov A.Yu. Prame protein are located in cell nucleus during its gene is hyperexpressed. *Russian Journal of Biotherapy.* 2015; 14(4): 19–30. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9784-2015-14-4-19-30.

28. Cai L., Paez-Escamilla M., Walter S.D., Tarlan B., Decatur C.L., Perez B.M., Harbour J.W. Gene Expression Profiling and PRAME Status Versus Tumor-Node-Metastasis Staging for Prognostication in Uveal Melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2018 Nov; 195: 154–160. doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.045.
29. Scheffler A.C., Koca E., Bernicker E.H., Correa Z.M. Relationship between clinical features, GEP class, and PRAME expression in uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Jul; 257(7): 1541–1545. doi: 10.1007/s00417-019-04335-w.
30. Мисурин В.А. Теория и практика иммунотерапии, направленной против антигена PRAME. *Клиническая онкогематология*. 2018; 11(2): 138–149. [Misyurin V.A. Theory and practice of immunotherapy directed against the PRAME antigen. *Clinical Oncohematology*. 2018; 11(2): 138–149. (in Russian)].
31. Al-Khadairi G., Decock J. Cancer Testis Antigens and Immunotherapy: Where Do We Stand in the Targeting of PRAME? *Cancers (Basel)*. 2019 Jul 15; 11(7): 984. doi: 10.3390/cancers11070984.
32. Nylund C., Rappu P., Pakula E., Heino A., Laato L., Elo L.L., Vihinen P., Pyrhönen S., Owen G.R., Larjava H., Kallajoki M., Heino J. Melanoma-associated cancer-testis antigen 16 (CT16) regulates the expression of apoptotic and antiapoptotic genes and promotes cell survival. *PLoS One*. 2012; 7(9): e45382. doi: 10.1371/journal.pone.0045382.
33. Rosa A.M., Dabas N., Byrnes D.M., Eller M.S., Grichnik J.M. Germ cell proteins in melanoma: prognosis, diagnosis, treatment, and theories on expression. *J Skin Cancer*. 2012; 2012: 621968. doi: 10.1155/2012/621968.
34. Михайлова И.Н., Трещалина Е.М., Маркина И.Г., Киселевский М.И. Некоторые аналогии плацентарного развития и прогрессии злокачественных опухолей. *Онкогинекология*. 2019; 3: 14–23. [Mikhailova I.N., Treschalina E.M., Markina I.G., Kiselevskiy M.I. Some similarities between placental development and progression of malignant tumors. *Gynecologic Oncology*. 2019; 3: 14–23. (in Russian)].
35. Costanzo V., Bardelli A., Siena S., Abrignani S. Exploring the links between cancer and placenta development. *Open Biol*. 2018 Jun; 8(6): 180081. doi: 10.1098/rsob.180081.
36. Lee A.K., Potts P.R. A Comprehensive Guide to the MAGE Family of Ubiquitin Ligases. *J Mol Biol*. 2017; 429(8): 1114–42. doi: 10.1016/j.jmb.2017.03.005.
37. Lian Y., Meng L., Ding P., Sang M. Epigenetic regulation of MAGE family in human cancer progression-DNA methylation, histone modification, and non-coding RNAs. *Clin Epigenetics*. 2018; 10(1): 115. doi: 10.1186/s13148-018-0550-8.
38. Мнихович М.В., Вернигородский С.В., Буньков К.В., Мишина Е.С. Эпителиально-мезенхимальный переход, трансдифференциация, репрограммирование и метоплазия: современный взгляд на проблему. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2018; 13(2): 145–152. [Mnihovich M.V., Vernigorodskij S.V., Bunkov K.V., Mishina E.S. Epithelial-mesenchymal transition transdifferentiation, reprogramming and metaplasia: modern view on the problem. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2018; 13(2): 145–152. (in Russian)]. doi: 10.20340/mv-mn.17(25).03.14-21.
39. Kalluri R., Weinberg R.A. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009 Jun; 119(6): 1420–8. doi: 10.1172/JCI39104.
40. Woods K., Pasam A., Jayachandran A., Andrews M.C., Cebon J. Effects of epithelial to mesenchymal transition on T cell targeting of melanoma cells. *Front Oncol*. 2014 Dec 17; 4: 367. doi: 10.3389/fonc.2014.00367.
41. Кузнецова В.В., Изгушева Н.А. Понятие эпителиально-мезенхимального перехода, его роль в метастазировании опухолей. *Международный студенческий научный вестник*. 2018; 4: 270–273. [Kuznetsova V.V., Igusheva N.A. Epithelial-mesenchymal transition, its role in metastasis of tumors. *International Student Scientific Bulletin*. 2018; 4: 270–273. (in Russian)].
42. Tanaka Y. Breakthroughs in Melanoma Research. 2011; 3: 1595–1629. doi: 10.5772/795 www.intechopen.com.
43. Sistigu A., Di Modugno F., Manic G., Nisticò P. Deciphering the loop of epithelial-mesenchymal transition, inflammatory cytokines and cancer immunoeediting. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017 Aug; 36: 67–77. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.05.008.
44. Romeo E., Caserta C.A., Rumio C., Marcucci F. The Vicious Cross-Talk between Tumor Cells with an EMT Phenotype and Cells of the Immune System. *Cells*. 2019 May 15; 8(5): 460. doi: 10.3390/cells8050460.
45. Alsuliman A., Colak D., Al-Harazi O., Fitwi H., Tulbah A., Al-Tweigeri T., Al-Alwan M., Ghebeh H. Bidirectional crosstalk between PD-L1 expression and epithelial to mesenchymal transition: significance in claudin-low breast cancer cells. *Mol Cancer*. 2015 Aug 7; 14: 149. doi: 10.1186/s12943-015-0421-2.
46. Huerigo-Zapico L., Parodi M., Cantoni C., Lavarello C., Fernández-Martínez J.L., Petretto A., DeAndrés-Galiana E.J., Balsamo M., López-Soto A., Pietra G., Bugatti M., Munari E., Marconi M., Mingari M.C., Vermi W., Moretta L., González S., Vitale M. NK-cell Editing Mediates Epithelial-to-Mesenchymal Transition via Phenotypic and Proteomic Changes in Melanoma Cell Lines. *Cancer Res*. 2018; 78(14): 3913–25. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1891.
47. van Helden M.J., Goossens S., Daussy C., Mathieu A.L., Faure F., Marçais A., Vandamme N., Farla N., Mayol K., Viel S., Degouve S., Debien E., Seuntjens E., Conidi A., Chaix J., Mangeot P., de Bernard S., Buffat L., Haigh J.J., Huybrecock D., Lambrecht B.N., Berx G., Walzer T. Terminal NK cell maturation is controlled by concerted actions of T-bet and Zeb2 and is essential for melanoma rejection. *J Exp Med*. 2015 Nov 16; 212(12): 2015–25. doi: 10.1084/jem.20150809.
48. Jayachandran A., Anaka M., Prithviraj P., Hudson C., McKeeown S.J., Lo P.H., Vella L.J., Goding C.R., Cebon J., Behren A. Thrombospondin 1 promotes an aggressive phenotype through epithelial-to-mesenchymal transition in human melanoma. *Oncotarget*. 2014; 5(14): 5782–97. doi: 10.18632/oncotarget.2164.
49. Cronwright G., Le Blanc K., Götherström C., Darcy P., Ehnman M., Brodin B. Cancer/testis antigen expression in human mesenchymal stem cells: down-regulation of SSX impairs cell migration and matrix metalloproteinase 2 expression. *Cancer Res*. 2005 Mar 15; 65(6): 2207–15. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1882.
50. Jolly M.K., Mani S.A., Levine H. Hybrid epithelial/mesenchymal phenotype(s): The ‘fittest’ for metastasis? *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2018 Dec; 1870(2): 151–157. doi: 10.1016/j.bbcan.2018.07.001.
51. Diefenbach R.J., Lee J.H., Rizzo H. Monitoring Melanoma Using Circulating Free DNA. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Feb; 20(1): 1–12. doi: 10.1007/s40257-018-0398-x.
52. Aya-Bonilla C.A., Morici M., Hong X., McEvoy A.C., Sullivan R.J., Freeman J., Calapre L., Khattak M.A., Meniawy T., Millward M., Ziman M., Gray E.S. Detection and prognostic role of heterogeneous populations of melanoma circulating tumour cells. *Br J Cancer*. 2020 Mar; 122(7): 1059–1067. doi: 10.1038/s41416-020-0750-9.

Поступила/Received 19.03.2020
Принята в печать/Accepted 25.05.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайлова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургических методов лечения № 12, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4271-2846. Author ID (Scopus): 8534967300. Researcher ID (WOS): Y-6159-2018. ORCID: 0000-0002-7659-6045.

Трещалина Елена Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, научный консультант лаборатории клеточного иммунитета НИИ ЭДИТО, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7230-1364. Author ID (Scopus): 6506637657. Researcher ID (WOS): P-8797-2015. ORCID: 0000-0002-3878-3958.

Утяшев Игорь Агьямович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения хирургических методов лечения № 12, НИИ КО, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3661-0769. Author ID (Scopus): 25226057400. Researcher ID (WOS): AAI-1244-2020. ORCID: 0000-0003-0002-4814.

Киселевский Михаил Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета НИИ ЭДИТО, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8687-2387. ORCID: 0000-0002-0132-167X.

Лушникова Анна Александровна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория онкогеномики, НИИ канцерогенеза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 87170. Author ID (Scopus): 7210714374. ORCID: 0000-0002-7838-1005.

Шубина Ирина Жановна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НИИ ЭДИТО, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9402-3119. Author ID (Scopus): 14013275700. ORCID: 0000-0002-9374-3158.

ВКЛАД АВТОРОВ

Михайлова Ирина Николаевна: разработка концепции научной работы, поиск источников литературы, анализ и интерпретация научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Трешила Елена Михайловна: поиск и тематический анализ источников литературы, составление черновика рукописи, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утяшев Игорь Аглемович: обзор литературы.

Киселевский Михаил Валентинович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Лушникова Анна Александровна: поиск и тематический анализ источников литературы по молекулярно-генетической части работы, составление черновика рукописи; критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шубина Ирина Жановна: написание текста статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Irina N. Mikhaylova, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Department of Dermatologic Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 8534967300. Researcher ID (WOS): Y-6159-2018. ORCID: 0000-0002-7659-6045.

Helen M. Treshalina, MD, DSc, Professor, Scientific Consultant of the Laboratory Experimental Immunity, Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia); Lead Researcher, Laboratory of Pharmacology and Chemotherapy, Federal State Budgetary Scientific Institution «Gause Institute of New Antibiotics» (Moscow, Russia); Author ID (Scopus): 6506637657. Researcher ID (WOS): P-8797-2015 ORCID: 0000-0002-3878-3958.

Igor A. Utyashev, MD, PhD, Researcher, Department of Dermatologic Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AAI-1244-2020. ORCID: 0000-0003-0002-4814.

Mikhail V. Kiselevsky, MD, DSc, Professor, Head of Laboratory Experimental Immunity, Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0132-167X.

Anna A. Lushnikova, DSc, Leader Researcher, Oncogenomics Laboratory, Cancerogenesis Institute, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 7210714374. ORCID: 0000-0002-7838-1005.

Irina Zh. Shubina, DSc, Leading Researcher of the Laboratory of Cell Immunity of the Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9374-3158. Author ID (Scopus): 14013275700.

AUTHOR CONTRIBUTION

Irina N. Mikhaylova: study conception, data collection, analysis and interpretation, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Helen M. Treshalina: data collection and interpretation, drafting of the manuscript, research analysis, critical revision with valuable intellectual contribution.

Igor A. Utyashev: data collection.

Mikhail V. Kiselevsky: research analysis, critical revision with valuable intellectual contribution.

Anna A. Lushnikova: data collection and analysis, drafting of the manuscript; critical revision with valuable intellectual contribution.

Irina Zh. Shubina: writing of the manuscript.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Синянский Л.Е., Вторушин С.В., Паталяк С.В., Афанасьев С.Г. Прогностическая роль молекулярных подтипов рака толстой кишки. Современный взгляд на проблему. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 107–114. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-107-114

For citation: Sinyansky L.E., Vtorushin S.V., Patalyak S.V., Afanasyev S.G. Prognostic role of molecular subtypes of colon cancer. A current view on the problem. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 107–114. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-107-114

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОДТИПОВ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Л.Е. Синянский¹, С.В. Вторушин^{1,2}, С.В. Паталяк^{1,2}, С.Г. Афанасьев¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: dr.sinyanskii@gmail.com¹
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия²
Россия, г. Томск, 634050, Московский тракт, 2²

Аннотация

Цель исследования – обобщение имеющихся сведений о гетерогенности рака толстой кишки и оценка прогностической значимости его подтипов. **Материал и методы.** Поиск литературы производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary и PubMed, включались публикации, характеризующие современный взгляд на проблему выбора стратегии послеоперационного лечения рака толстой кишки. **Результаты.** В обзоре освещены результаты международных исследований подтипов рака толстой кишки, основанные на комплексных мультиомных характеристиках. Особое внимание уделено описанию современных исследований по поиску прогностических маркеров рака толстой кишки. Проведен анализ мировой литературы, подтверждающий актуальность исследования иммуногистохимических маркеров, которые дадут возможность классифицировать рак толстой кишки на молекулярные подтипы в реальной клинической практике и, следовательно, значительно улучшить эффективность адъювантной терапии.

Ключевые слова: рак толстой кишки, молекулярные подтипы, адъювантная химиотерапия, факторы прогноза.

PROGNOSTIC ROLE OF MOLECULAR SUBTYPES OF COLON CANCER. A CURRENT VIEW ON THE PROBLEM

L.E. Sinyansky¹, S.V. Vtorushin^{1,2}, S.V. Patalyak¹, S.G. Afanasyev¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹
5, Kooperativny str., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: dr.sinyanskii@gmail.com¹
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²
2, Moskovsky Trakt, 634050, Tomsk, Russia²

Abstract

Purpose of the study: to review the available data on the heterogeneity of colon cancer and to assess the prognostic significance of colon cancer subtypes. **Material and Methods.** Medline, PubMed, Cochrane Library, Elibrary databases were used to identify studies that characterized the current view on the problem of choosing the optimal postoperative treatment for colon cancer. **Results.** The review showed the results of international studies of colon cancer subtypes based on complex multomics characteristics. Particular attention was paid to the description of modern studies on the search for prognostic markers for colon cancer. The

relevance of the study of immunohistochemical markers was confirmed by the analysis of the world literature. The outcomes will make it possible to classify colon cancer into molecular subtypes in real clinical practice and, as a consequence, significantly improve the effectiveness of adjuvant therapy.

Key words: colon cancer, molecular subtypes, adjuvant chemotherapy, prognostic factors.

Актуальность

Рак толстой кишки (РТК) является одним из лидеров по заболеваемости и смертности среди злокачественных опухолей в России и в мире, занимая 4-е место в структуре общей заболеваемости и 3-е место в структуре смертности от рака среди российского населения. В 2018 г. на долю РТК приходилось около 45 тыс. новых случаев и более 23 тыс. смертей [1, 2]. Несмотря на то, что общая выживаемость пациентов с РТК за последние 30 лет выросла, 5-летняя выживаемость для пациентов с региональным распространением достигла только 70 %, а с отдаленными метастазами – 14 % [3, 4]. Следует отметить, что среди пациентов, которые подвергаются хирургическому вмешательству по поводу РТК II–III стадий, примерно у одной трети развивается прогрессирование заболевания с отдаленным метастатическим поражением печени и легких – в 20 % и 16 % соответственно, а среднее время до прогрессирования равняется 14 мес [5]. Такие различные прогностические перспективы у относительно однородной группы пациентов связывают с молекулярно-генетическими различиями в опухолевой трансформации и гетерогенностью карцином толстой кишки [6], что подчеркивает необходимость разработки прогностических и предсказательных биомаркеров, которые можно использовать в рутинной клинической практике для повышения эффективности лечения и снижения смертности, связанной с этим заболеванием.

Основные пути канцерогенеза рака толстой кишки и их клинические особенности

Рак толстой кишки на данный момент стратифицируется на основе клинических и гистопатологических параметров, таких как размер опухоли, ее распространенность и степень дифференцировки. Данные параметры обуславливают выбор вида адъювантного лечения. Приведенные выше данные о количестве случаев прогрессирования на фоне такого эмпирического лечения обуславливают актуальность поиска дополнительных биологических маркеров, ассоциированных с эффективностью проводимой терапии. Кроме того, клинические параметры ограничивают понимание биологии опухоли и во многих случаях неадекватны для принятия решения о выборе адъювантной схемы лечения у пациентов с РТК. Важным в поиске прогностических критериев является изучение процессов канцерогенеза эпителия кишечника, среди которых выделяют: 1) микросателлитную нестабильность (MSI), 2) хромосомную нестабильность (CIN) и 3) метилирование островков CpG (CpG Island Methylator Phenotype, CIMP) [7].

Большинство пациентов с РТК имеют CIN (65–85 %) и характеризуются наличием «классического», или «канонического», типа рака [8]. Наличие хромосомных аномалий в аденомах позволяет предположить, что CIN возникает на ранней стадии развития рака [9]. Хотя молекулярные механизмы, ответственные за развитие CIN, остаются неясными, большие хромосомные aberrации, включая дупликацию и анеуплоидию, мутации в гене TP53 и других генах контрольных точек, способствуют образованию рака с хромосомной нестабильностью. Кроме этого, в ряде работ было показано, что онкогенный стресс, обусловленный нестабильностью генома, разрушением теломер и гипометилированием ДНК, может играть роль в индукции CIN в РТК [10]. В отличие от пациентов с MSI, больные с CIN имеют относительно неблагоприятный прогноз, особенно на ранних стадиях заболевания [11].

MSI представляет гипермутированный тип опухоли, возникший в связи с потерей активности системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair, MMR), и составляет около 12–15 % всех случаев рака толстой кишки. Из них 2–3 % MSI-позитивных РТК связаны с синдромом Линча, а остальные представляют спорадическую или приобретенную форму заболевания. Основным отличием является то, что большинство спорадических опухолей с MSI развиваются посредством гиперметилирования гена промотора MLH1, в то время как опухоли с синдромом Линча приобретают MSI посредством врожденной мутации в одном из генов MMR, которые включают MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2 [7]. Недавние исследования показали, что спорадические случаи РТК с MSI часто связаны с зубчатой неоплазией и имеют мутации BRAF-V600E, в то время как пациенты с синдромом Линча не имеют мутаций BRAF [12]. Наличие MSI в РТК, как правило, исключает CIN опухолевых клеток. MSI опухоли обычно демонстрируют почти диплоидный кариотип и несут набор уникальных мутаций генов, которые отличаются от наблюдаемых в CIN [13]. MSI ассоциируется с лучшим прогнозом и снижением метастазирования [14]. Высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефектный MMR (dMMR) являются предикторами низкого ответа на терапию препаратами фторурацила [15], но определяют вероятность положительного эффекта от иммунотерапии [16].

Эпигенетическая нестабильность, вызванная гиперметилированием промотора CpG-островка, является другим хорошо известным путем канце-

рогенеза РТК. Аберрантное метилирование ДНК присутствует практически во всех опухолях толстой кишки, однако у 10–20 % пациентов наблюдается чрезвычайно высокая частота аберрантно метилированных локусов CpG [17]. В соответствии с уровнем CIMP [18] опухоли толстой кишки можно разделить на группы с высоким CIMP и низким CIMP, связанные с различными предшествующими воздействиями [17–20]. Фенотип с высоким уровнем CIMP более часто демонстрирует худший прогноз. Опухоли с CIMP-H склонны ассоциировать с MSI и мутациями BRAF, но не имеют мутаций KRAS и TP53 [21]. Пациенты с высоким уровнем CIMP и MSI имеют более благоприятный прогноз выживаемости [22]. Тем не менее отношения между CIMP, MSI и BRAF остаются до конца неясными. Рассмотренные молекулярные пути развития рака дают нам представление о канцерогенезе РТК, но они не полностью отражают сложность и неоднородность ландшафта опухоли.

Молекулярно-генетическая гетерогенность рака толстой кишки

В последние десятилетия несколько инициатив и консорциумов по борьбе с раком создали крупномасштабные многокомпонентные базы данных, позволяющие исследовать различные типы рака путем стратификации их характеристик. В этом контексте прежняя «мутационно-ориентированная» классификация, основанная на единичных мутациях, в настоящее время постепенно смещается в сторону более «транскриптомного» молекулярного типирования. Некоторые из систем классификаций на основе транскриптома продемонстрировали превосходную связь с клиническими исходами, что делает их более привлекательными для последующего перевода в клиническую практику. Для РТК недавно было сообщено о 6 независимых системах классификации [23–28]. Из-за различий в выявленных когортах пациентов, экспрессии генов профилирующих платформ, биоинформационного анализа и интерпретации данных каждая система определила различное число подтипов рака толстой кишки, которые кажутся разнородными. Для выявления потенциальных совпадений и создания более унифицированной таксономии в 2014 г. был создан Консорциум субтипирования колоректального рака (CRC Subtyping Consortium), который включал шесть независимых исследовательских групп и Sage Bionetworks в качестве дополнительной группы оценки. Используя сетевой метаанализ шести систем типирования, были идентифицированы четыре уникальных консенсусных молекулярных подтипа (CMS), после чего была проведена их комплексная мультиомная и клиническая характеристика. Было продемонстрировано прогностическое значение данной классификации независимо от стадии процесса [29].

После сетевого метаанализа, основанного на комплексных мультиомных характеристиках, CRC Subtyping Consortium обнаружил, что четыре CMS действительно связаны с различными молекулярными свойствами и клиническими характеристиками. Первый подтип (CMS1) – «иммунный». Встречается примерно в 14 % случаев РТК. Характеризуется гипермутированным фенотипом, высокой микросателлитной нестабильностью, высокой CIMP, диффузной иммунной инфильтрацией, мутацией BRAF V600E. CMS1 ассоциирован с ухудшением выживаемости после рецидива. Второй подтип (CMS2) – «канонический». Встречается с частотой примерно 37 %. CMS2 активируется путем Wnt- β -катенина и связан с самой высокой общей выживаемостью. Третий подтип (CMS3) – «метаболический». Частота встречаемости около 13%. CMS3 эпителиальный подтип с выраженной метаболической дисрегуляцией. Четвертый подтип (CMS4) – «мезенхимальный». Обнаруживается примерно в 23 % случаях РТК. CMS4 характеризуется повышенной регуляцией EMT, активацией TGF- β , ангиогенезом, стромальной инфильтрацией. Карциномы мезенхимального подтипа связаны с неблагоприятным прогнозом, высоким риском отдаленных метастазов и перитонеального канцероматоза, а также резистентностью к стандартной химиотерапии, худшей безрецидивной и общей выживаемостью [29–32]. Помимо 4 основных подтипов 13 % образцов пациентов с РТК не были отнесены к определенному подтипу CMS, что указывает на смешанный фенотип или внутриопухолевую гетерогенность.

Различное течение рака толстой кишки в зависимости от расположения первичной опухоли нашло отражение в классификации молекулярных подтипов, что подчеркивает их биологическое различие [33]. Так, опухоли, поражающие правую половину толстой кишки, чаще принадлежат к CMS1 и CMS3, диагностируются у пожилых лиц, гистологически характеризуются муцинозным раком и имеют худший прогноз по сравнению с новообразованиями левосторонней локализации. CMS2 и CMS4 локализуются преимущественно в левой части ободочной кишки, диагностируются у молодых пациентов и имеют относительно благоприятный прогноз [34].

Возможности реализации молекулярной классификации в реальной клинической практике

Выбор оптимальных критериев зависит от доступности методов, их пропускной способности, стоимости и качества анализа. С одной стороны, платформы с высокой пропускной способностью, такие как RNA-Seq и микрочипы для анализа экспрессии генов, предоставляют информационное содержание всего генома, идеально подходят для исследовательских целей, но не подходят для клинических применений из-за высокой стоимости,

плохой доступности и длительного выполнения. Несмотря на огромный энтузиазм, проявленный научным сообществом в этой работе, и достигнутые успехи, перевод системы CMS в клиническую практику оказался невозможным из-за перечисленных ограничений с исследованием мутаций генов. Текущий классификатор CMS использует алгоритм с участием сотен генов [29], что обуславливает неосуществимую задачу для разделения РТК в условиях реальной клинической практики. С другой стороны, традиционные методы, такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР), иммуногистохимическое исследование (ИГХ) и иммуноферментный анализ (ИФА), легко доступны, но не подходят для профилирования сотен генов, которые в настоящее время требуются для классификации CMS. В этом контексте представляется актуальной разработка других критериев стратификации пациентов с РТК.

Определение гипериммуногенных опухолей

CMS1 характеризуется гипермутированным фенотипом – микросателлитной нестабильностью. В ходе репликации ДНК часто происходят нарушения и возникают короткие последовательности неспаренных оснований или микросателлитов. Процесс восстановления несоответствий ДНК осуществляется системой репарации – MMR, за работу которой ответственны 6 генов: MSH2, MLH1, PMS2, MSH3, MSH6 и MLH3. Врожденные мутации в этих генах приводят к развитию синдрома Линча [35]. Микросателлитная нестабильность чаще является следствием дефицита MMR (dMMR), в подавляющем большинстве случаев заключающегося в метилировании промотора MLH1 в опухоли. В результате дефицита MMR возникает большое число мутаций со сдвигом рамки считывания, что приводит к формированию стоп-кодона и синтезу нефункциональных белков [36]. Пациенты со спорадическими MSI опухолями имеют хороший прогноз [37].

ПЦР используется в качестве классического метода определения MSI, которая амплифицирует микросателлитные повторы в ДНК, и путем сравнения их длины между опухолевыми и нормальными клетками определяется уровень нестабильности генома. В настоящее время применяется панель из 5 маркеров на мононуклеотидные (BAT26, BAT25) и динуклеотидные последовательности (D2S123, D5S346, D17S250) [38]. Посредством сравнения выделяют 2 варианта MSI: MSI-H (высокий уровень MSI), когда ≥ 2 маркеров нестабильны, MSS (стабильный уровень), когда стабильны все маркеры. Значение низкого уровня MSI-L (низкий уровень MSI), когда нестабильны 1 маркер, до сих пор четко не установлено, и этих пациентов рассценивают как больных с MSS опухолями [39].

Вторым методом диагностики dMMR является иммуногистохимическое исследование, когда в опухоли изучается экспрессия белков MSH2, MLH1,

PMS2, MSH6. В случае отсутствия окрашивания хотя бы одного белка устанавливается дефицит MMR [40].

Описанные методики демонстрируют высокую чувствительность (95 %) и считаются эффективными, однако являются взаимодополняющими, так как существуют редкие варианты нарушения MMR, диагностируемые только ПЦР или только ИГХ. Оба метода создают потенциальные проблемы для интерпретации, что приводит как к ложноположительным, так и к ложноотрицательным результатам [41]. Таким образом, гистоморфологические признаки, которые соответствуют характеристикам опухоли с dMMR, следует рассматривать как ценные дополнения к ПЦР и ИГХ-тестированию, поскольку они способны предоставить важную информацию [42]. Избыточный ответ иммунной системы на опухолевые антигены, представляющий собой инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TILs), перитуморальные лимфоциты, может быть наиболее значимым гистологическим признаком dMMR [43]. Эти гистологические данные отражают повышенную иммуногенность опухоли, являются следствием изменений ДНК (вставок, делеций и мутаций со сдвигом рамки считывания), которые характеризуют опухоли с dMMR [44]. Увеличение антигенности, а в результате избыточный иммунный ответ может объяснить благоприятный прогноз для пациентов с РТК MSI-H по сравнению с пациентами с опухолями MSS [45–47].

Гистологическая картина иммуногенного фенотипа, который обычно наблюдается в опухолях dMMR, может служить потенциальным маркером CMS1. Характерный гистологический вид РТК с dMMR включает в себя медуллярные и/или муцинозные признаки, инфильтрацию опухоли лимфоцитами и высокую дифференцировку клеток [48].

Однако в исследовании A. Bittoni et al. было обнаружено, что может существовать несоответствие между статусом MMR опухоли и гистологической картиной. Статус dMMR не является единственным механизмом, который приводит к иммуногенному фенотипу [49]. Существует ряд других причин нарушения регуляции, которые могут приводить к богатому антигенному фенотипу, вызывая высокую мутационную нагрузку опухоли [50–52]. Дефицит в других системах репарации ДНК (DDR) – такой как дефицит гомологичной рекомбинации, дефицит корректирующей ДНК-полимеразы- ϵ или ДНК-полимеразы- $\delta 1$ (POLE или POLD1), или повреждения основной системы эксцизионной репарации – может привести к высоким значениям мутационной нагрузки и антиген-обогащенному фенотипу, гистологически сходному с dMMR опухолями [52].

Таким образом, при создании суррогатной классификации CMS следует учитывать морфологические проявления опухоли и включать гистологическую оценку иммуногенности.

Определение мезенхимальных опухолей

Эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) – обратимый клеточный процесс, характеризующийся изменениями в экспрессии генов и активацией белков, способствующий трансдифференцировке эпителиального фенотипа в мезенхимальный. Этот процесс увеличивает миграцию и инвазию опухолевых клеток, устойчивость к апоптозу и химиотерапии, что приводит к прогрессированию опухоли. Одним из сигнальных путей, участвующих в EMT, является путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) и подсемейство белков ERK [53].

Многие исследования были направлены на поиск маркеров мезенхимоподобного молекулярного подтипа РТК. Так, в работе Anne Trinh et al. были проанализированы следующие белки: HTR2B, ZEB1, CDX2, FRMD6 и KER. Предложенный классификатор продемонстрировал 87 % соответствие с оригинальным консорциумом, основанным на транскриптомном анализе [54].

HTR2B – рецептор серотонина с высокой экспрессией в мезенхимальных опухолях [55]. Серотонин (5HT) посредством стимуляции HTR1B и HTR2B активирует сигнальный путь ERK, что способствует экспрессии, активации и субклеточному перемещению различных белков, которые регулируют EMT, тем самым способствуя прогрессированию опухоли [56].

ZEB1 (Zinc finger E-box binding homeobox 1, также известный как TCF8 и δ EF1), является одним из ключевых факторов, ингибирующих E-кадгерин и индуцирующих эпителиально-мезенхимальный переход [57]. В дополнение к репрессии генов эпителиальной полярности и адгезии ZEB1 активирует мезенхимальные маркеры стволовости [58]. Следовательно, экспрессия ZEB1 способствует канцерогенезу, метастазированию и коррелирует с худшим прогнозом при колоректальном раке [59–60]. Выступая в роли репрессора E-кадгерина, ZEB1 не экспрессируется в нормальном эпителии, а также в центре опухолевого узла высокодифференцированных карцином [61]. ZEB1 наиболее активен на инвазивном фронте опухолей в недифференцированных раковых клетках, которые транслоцировали b-катенин в ядро и, следовательно, демонстрируют активную передачу сигналов Wnt [62]. ZEB1 играет важную роль в резистентности клеток рака толстой кишки к химиотерапии [63].

FRMD6 (FERM domain containing 6, EX1, Willin) является важным адаптерным белком сигнального пути Hippo, связывающим ассоциированные с плазматической мембраной белки с цитоскелетом [64], и имеет высокую экспрессию в мезенхимоподобных опухолях [23].

CDX2 – транскрипционный фактор эпителиальных клеток кишечника. Сниженная экспрессия CDX2 коррелирует с низкой степенью дифференцировки, правосторонней локализацией опухоли, MSI, мутацией BRAF [65] и неэпителиальными

подтипами CMS1/4 [54]. Анализ выживаемости больных с колоректальным раком II–IV стадий показал, что отсутствие экспрессии CDX2 является независимым отрицательным прогностическим маркером [66]. Однако отсутствие экспрессии CDX2 слабо коррелирует с распространенностью опухоли, а при анализе каждой стадии отдельно статистически значимая связь с худшей 5-летней общей выживаемостью была обнаружена только у пациентов с IV стадией [67]. Фармакогеномный анализ доклинических моделей РТК показывает, что CDX2-негативные клетки более чувствительны к стандартным химиотерапевтическим средствам и демонстрируют значительное подавление генов, обеспечивающих множественную лекарственную устойчивость [67].

Определение эпителиальных подтипов

CMS2 характеризуется эпителиальными особенностями, CIN, активированными сигнальными путями Wnt и MYC. Опухоли CMS2 чаще локализуются в дистальной части толстой кишки (59 %) и имеют более высокую выживаемость после рецидива (35 мес), эти характеристики контрастируют с опухолями CMS1, которые чаще встречаются в проксимальной части толстой кишки и демонстрируют меньшую выживаемость после рецидива (9 мес) [29]. CMS3 характеризуется нарушением регуляции метаболических процессов, мутациями KRAS, CIN, низким уровнем CIMP, смешанным статусом MSI. По уровню экспрессии генов CMS3 оказался наиболее похожим на нормальную ткань толстой кишки. F.D.E. De Palma et al. предположили, что предраковое изменение KRAS мутантного рака толстой кишки, т.е. большинство видов рака CMS3, представляет собой зубчатую тубуловиллезную аденому, смешанный гистологический вариант между CMS1 и CMS2. Анализ сигнальных путей CMS3 подтипа показал вовлеченность mPNC в 9 метаболических путей из 10, включая метаболизм глутамин, жирных кислот и лизофосфолипидов [68]. Средняя 5-летняя выживаемость для всех стадий у CMS2 и CMS3 является более высокой, составляя 77 % и 75 % соответственно, по сравнению с CMS1 – 73 % и CMS4 – 62 %. В связи со схожим прогнозом и течением CMS2 и CMS3 возможно их изучение в объединенном «эпителиальном» подтипе.

Заключение

Существует актуальная проблема относительно стратегии адъювантного лечения рака толстой кишки, которая способствовала бы снижению смертности. В течение последних десятилетий в центре внимания определение молекулярной принадлежности рака толстой кишки для выбора более персонализированной и оптимальной стратегии лечения, однако недоступность средств тестирования на настоящий момент создает неосуществимую задачу для определения подтипов рака толстой

кишки в условиях реальной клинической практики. В этом контексте представляется актуальным исследование новых критериев стратификации пациентов с раком толстой кишки. Перспективной

выглядит разработка «суррогатной» иммуногистохимической классификации подтипов рака толстой кишки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М., 2020. С. 72–75. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzodova A.O. The state of cancer care to the population of Russia in 2019. Moscow, 2020. P. 72–75. (in Russian)].
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (Заболеваемость и смертность). М., 2019. С. 135–136. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant Neoplasms in Russia in 2018 (Incidence and Mortality). Moscow, 2019. P. 135–136. (in Russian)].
3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures-2020. Atlanta, GA, 2020. P. 13–15.
4. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2014 [Internet]. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/ (cited 03.12.2020).
5. Gunawardenē A., Desmond B., Shekoui A., Larsen P., Dennett E. Disease recurrence following surgery for colorectal cancer: five-year follow-up. *N Z Med J*. 2018 Feb 2; 131(1469): 51–58.
6. Wan X.B., Zhao Y., Fan X.J., Cai H.M., Zhang Y., Chen M.Y., Xu J., Wu X.Y., Li H.B., Zeng Y.X., Hong M.H., Liu Q. Molecular prognostic prediction for locally advanced nasopharyngeal carcinoma by support vector machine integrated approach. *PLoS One*. 2012; 7(3): e31989. doi: 10.1371/journal.pone.0031989.
7. Tariq K., Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med*. 2016 Mar; 13(1): 120–135. doi: 10.28092/j.issn.2095-3941.2015.0103.
8. Bunting S.F., Nussenzweig A. End-joining, translocations and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013 Jul; 13(7): 443–54. doi: 10.1038/nrc3537.
9. Grady W.M. Genomic instability and colon cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2004 Jan-Jun; 23(1–2): 11–27. doi: 10.1023/a:1025861527711.
10. Roger L., Jones R.E., Heppel N.H., Williams G.T., Sampson J.R., Baird D.M. Extensive telomere erosion in the initiation of colorectal adenomas and its association with chromosomal instability. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Aug 21; 105(16): 1202–11. doi: 10.1093/jnci/djt191.
11. Matsui A., Ihara T., Suda H., Mikami H., Semba K. Gene amplification: mechanisms and involvement in cancer. *Biomol Concepts*. 2013 Dec; 4(6): 567–82. doi: 10.1515/bmc-2013-0026.
12. Boissière-Michot F., Frugier H., Ho-Pin-Cheung A., Lopez-Crapez E., Duffour J., Bibeau F. Immunohistochemical staining for p16 and BRAFV600E is useful to distinguish between sporadic and hereditary (Lynch syndrome-related) microsatellite instable colorectal carcinomas. *Virchows Arch*. 2016 Aug; 469(2): 135–44. doi: 10.1007/s00428-016-1958-1.
13. Goel A., Xicola R.M., Nguyen T.P., Doyle B.J., Sohn V.R., Bandipallam P., Rozek L.S., Reyes J., Cordero C., Balaguer F., Castells A., Jover R., Andreu M., Syngal S., Boland C.R., Llor X. Aberrant DNA methylation in hereditary nonpolyposis colorectal cancer without mismatch repair deficiency. *Gastroenterology*. 2010; 138(5): 1854–62. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.035.
14. Malesci A., Laghi L., Bianchi P., Delconte G., Randolph A., Torri V., Carnaghi C., Doci R., Rosati R., Montorsi M., Roncalli M., Gennari L., Santoro A. Reduced likelihood of metastases in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2007 Jul 1; 13(13): 3831–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0366.
15. Kawakami H., Zaanen A., Sinicrope F.A. MSI testing and its role in the management of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10; 28(20): 3219–3226. doi: 10.1200/JCO.2010.015-0348-2.
16. Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyering A.D., Skora A.D., Luber B.S., Azad N.S., Laheru D., Biedrzycki B., Donehower R.C., Zaheer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Duffy S.M., Goldberg R.M., de la Chapelle A., Koshiji M., Bhaijee F., Huebner T., Hruban R.H., Wood L.D., Cuka N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Zhou S., Cornish T.C., Taube J.M., Anders R.A., Eshleman J.R., Vogelstein B., Diaz L.A. Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25; 372(26): 2509–20. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
17. Toyota M., Ahuja N., Ohe-Toyota M., Herman J.G., Baylin S.B., Issa J.P. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999 Jul 20; 96(15): 8681–6. doi: 10.1073/pnas.96.15.8681.
18. Bae J.M., Kim J.H., Kang G.H. Epigenetic alterations in colorectal cancer: the CpG island methylator phenotype. *Histol Histopathol*. 2013 May; 28(5): 585–95. doi: 10.14670/HH-28.585.
19. Ang P.W., Loh M., Liem N., Lim P.L., Griew F., Vaithilingam A., Platell C., Yong W.P., Iacopetta C., Soong R. Comprehensive profiling of DNA methylation in colorectal cancer reveals subgroups with distinct

- clinicopathological and molecular features. *BMC Cancer*. 2010 May 21; 10: 227. doi: 10.1186/1471-2407-10-227.
20. Sideris M., Papagrigoriadis S. Molecular biomarkers and classification models in the evaluation of the prognosis of colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2014 May; 34(5): 2061–8.
21. Samowitz W.S., Albertsen H., Herrick J., Levin T.R., Sweeney C., Murtaugh M.A., Wolff R.K., Slattery M.L. Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology*. 2005 Sep; 129(3): 837–45. doi: 10.1053/j.gastro.2005.06.020.
22. Dahlin A.M., Palmqvist R., Henriksson M.L., Jacobsson M., Eklöf V., Rutegård J., Oberg A., Van Guelpen B.R. The role of the CpG island methylator phenotype in colorectal cancer prognosis depends on microsatellite instability screening status. *Clin Cancer Res*. 2010 Mar 15; 16(6): 1845–55. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2594.
23. De Sousa E., Melo F., Wang X., Jansen M., Fessler E., Trinh A., de Rooij L.P., de Jong J.H., de Boer O.J., van Leersum R., Bijlsma M.F., Rodermond H., van der Heijden M., van Noesel C.J., Tuijnman J.B., Dekker E., Markowitz F., Medema J.P., Vermeulen L. Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions. *Nat Med*. 2013 May; 19(5): 614–8. doi: 10.1038/nm.3174.
24. Schlicker A., Beran G., Chresta C.M., McWalter G., Pritchard A., Weston S., Runswick S., Davenport S., Heathcote K., Castro D.A., Orphanides G., French T., Wessels L.F. Subtypes of primary colorectal tumors correlate with response to targeted treatment in colorectal cell lines. *BMC Med Genomics*. 2012 Dec 31; 5: 66. doi: 10.1186/1755-8794-5-66.
25. Budinska E., Popovici V., Tejpar S., D'Ario G., Lapique N., Sikora K.O., Di Narzo A.F., Yan P., Hodgson J.G., Weinrich S., Bosman F., Roth A., Delorenzi M. Gene expression patterns unveil a new level of molecular heterogeneity in colorectal cancer. *J Pathol*. 2013 Sep; 231(1): 63–76. doi: 10.1002/path.4212.
26. Roepman P., Schlicker A., Tabernero J., Majewski I., Tian S., Moreno V., Snel M.H., Chresta C.M., Rosenberg R., Nitsche U., Macarulla T., Capella G., Salazar R., Orphanides G., Wessels L.F., Bernards R., Simon I.M. Colorectal cancer intrinsic subtypes predict chemotherapy benefit, deficient mismatch repair and epithelial-to-mesenchymal transition. *Int J Cancer*. 2014 Feb 1; 134(3): 552–62. doi: 10.1002/ijc.28387.
27. Marisa L., de Reyniès A., Duval A., Selves J., Gaub M.P., Vescovo L., Etienne-Grimaldi M.C., Schiappa R., Guenet D., Ayadi M., Kirzin S., Chazal M., Fléjou J.F., Benchemol D., Berger A., Lagarde A., Pencreach E., Piard F., Elias D., Parc Y., Olschwang S., Milano G., Laurent-Puig P., Boige V. Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: characterization, validation, and prognostic value. *PLoS Med*. 2013; 10(5): e1001453. doi: 10.1371/journal.pmed.1001453.
28. Sadanandam A., Lyssiotis C.A., Homicso K., Collisson E.A., Gibb W.J., Willschlegler S., Ostos L.C., Lannon W.A., Grotzinger C., Del Rio M., Lhermitte B., Olshen A.B., Wiedenmann B., Cantley L.C., Gray J.W., Hanahan D. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med*. 2013 May; 19(5): 619–25. doi: 10.1038/nm.3175.
29. Guinney J., Dienstmann R., Wang X., de Reyniès A., Schlicker A., Soneson C., Marisa L., Roepman P., Nyamundanda G., Angelino P., Bot B.M., Morris J.S., Simon I.M., Gerster S., Fessler E., De Sousa F., Melo E., Misiaglia E., Ramay H., Barras D., Homicso K., Maru D., Manyam G.C., Broom B., Boige V., Perez Villamil B., Laderas T., Salazar R., Gray J.W., Hanahan D., Tabernero J., Bernards R., Friend S.H., Laurent-Puig P., Medema J.P., Sadanandam A., Wessels L., Delorenzi M., Kopetz S., Vermeulen L., Tejpar S. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015 Nov; 21(11): 1350–6. doi: 10.1038/nm.3967.
30. Gurzu S., Silveanu C., Fetyko A., Butiurca V., Kovacs Z., Jung I. Systematic review of the old and new concepts in the epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2016 Aug 14; 22(30): 6764–75. doi: 10.3748/wjg.v22.i30.6764.
31. Cao H., Xu E., Liu H., Wan L., Lai M. Epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer metastasis: A system review. *Pathol Res Pract*. 2015 Aug; 211(8): 557–69. doi: 10.1016/j.prp.2015.05.010.
32. Roseweir A.K., Kong C.Y., Park J.H., Bennett L., Powell A.G.M.T., Quinn J., van Wyk H.C., Horgan P.G., McMillan D.C., Edwards J., Roxburgh C.S. A novel tumor-based epithelial-to-mesenchymal transition score that associates with prognosis and metastasis in patients with Stage II/III colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2019 Jan 1; 144(1): 150–159. doi: 10.1002/ijc.31739.
33. King G.T., Lieu C.H., Messersmith W.A. Frontline Strategies for Metastatic Colorectal Cancer: New Sides to the Story. *Am J Hematol Oncol*. 2017; 12(10): 4–11.

34. *Cancer Genome Atlas Network*. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012 Jul 18; 487(7407): 330–7. doi: 10.1038/nature11252.
35. van Lier M.G., Wagner A., van Leerdam M.E., Biermann K., Kuipers E.J., Steyerberg E.W., Dobbink H.J., Dinjens W.N. A review on the molecular diagnostics of Lynch syndrome: a central role for the pathology laboratory. *J Cell Mol Med*. 2010; 14(1–2): 181–97. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00977.x.
36. Zaanan A., Meunier K., Sangar F., Fléjou J.F., Praz F. Microsatellite instability in colorectal cancer: from molecular oncogenic mechanisms to clinical implications. *Cell Oncol (Dordr)*. 2011 Jun; 34(3): 155–76. doi: 10.1007/s13402-011-0024-x.
37. Popat S., Hubner R., Houlston R.S. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 20; 23(3): 609–18. doi: 10.1200/JCO.2005.01.086.
38. Goel A., Nagasaka T., Hamelin R., Boland C.R. An optimized pentaplex PCR for detecting DNA mismatch repair-deficient colorectal cancers. *PLoS One*. 2010 Feb 24; 5(2): e9393. doi: 10.1371/journal.pone.0009393.
39. Kikuchi T., Mimura K., Okayama H., Nakayama Y., Saito K., Yamada L., Endo E., Sakamoto W., Fujita S., Endo H., Saito M., Momma T., Saze Z., Ohki S., Kono K. A subset of patients with MSS/MSI-low-colorectal cancer showed increased CD8(+) TILs together with up-regulated IFN- γ . *Oncol Lett*. 2019 Dec; 18(6): 5977–5985. doi: 10.3892/ol.2019.10953.
40. Ryan E., Sheahan K., Creavin B., Mohan H.M., Winter D.C. The current value of determining the mismatch repair status of colorectal cancer: A rationale for routine testing. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Aug; 116: 38–57. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.05.006.
41. Yuan L., Chi Y., Chen W., Chen X., Wei P., Sheng W., Zhou X., Shi D. Immunohistochemistry and microsatellite instability analysis in molecular subtyping of colorectal carcinoma based on mismatch repair competency. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Nov 15; 8(11): 20988–1000.
42. Sidaway P. Immunoscore provides a more accurate prognosis. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Aug; 15(8): 471. doi: 10.1038/s41571-018-0050-y.
43. Mlecik B., Bindea G., Angell H.K., Maby P., Angelova M., Tougeron D., Church S.E., Lafontaine L., Fischer M., Fredriksen T., Sasso M., Bilocq A.M., Kirilovsky A., Obenaus A.C., Hamieh N., Berger A., Bruneval P., Tuech J.J., Sabourin J.C., Le Pessot F., Mauillon J., Rafii A., Laurent-Puig P., Speicher M.R., Trajanoski Z., Michel P., Sesboué R., Frebourg T., Pagès F., Valge-Archer V., Latouche J.B., Galon J. Integrative Analyses of Colorectal Cancer Show Immunoscore Is a Stronger Predictor of Patient Survival Than Microsatellite Instability. *Immunity*. 2016 Mar 15; 44(3): 698–711. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.025.
44. Cortes-Ciriano I., Lee S., Park W.Y., Kim T.M., Park P.J. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat Commun*. 2017; 8: 15180. doi: 10.1038/ncomms15180.
45. Liu S.S., Yang Y.Z., Jiang C., Quan Q., Xie Q.K., Wang X.P., He W.Z., Rong Y.M., Chen P., Yang Q., Yang L., Zhang B., Xia X.J., Kong P.F., Xia L.P. Comparison of immunological characteristics between paired mismatch repair-proficient and -deficient colorectal cancer patients. *J Transl Med*. 2018 Jul 13; 16(1): 195. doi: 10.1186/s12967-018-1570-z.
46. Mlecik B., van den Eynde M., Bindea G., Church S.E., Vasaturo A., Fredriksen T., Lafontaine L., Haicheur N., Marliot F., Debetancourt D., Pairet G., Jouret-Mourin A., Gigot J.F., Hubert C., Danse E., Dragean C., Carrasco J., Humblet Y., Valge-Archer V., Berger A., Pagès F., Machiels J.P., Galon J. Comprehensive Intrametastatic Immune Quantification and Major Impact of Immunoscore on Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Jan 1; 110(1). doi: 10.1093/jnci/djx123.
47. Kang S., Na Y., Joung S.Y., Lee S.I., Oh S.C., Min B.W. The significance of microsatellite instability in colorectal cancer after controlling for clinicopathological factors. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar; 97(9): e0019. doi: 10.1097/MD.00000000000010019.
48. Gatalica Z., Vranic S., Xiu J., Swensen J., Reddy S. High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Fam Cancer*. 2016 Jul; 15(3): 405–12. doi: 10.1007/s10689-016-9884-6.
49. Bittoni A., Sotte V., Meletani T., Cantini L., Giampieri R., Berardi R. Immunotherapy in colorectal cancer treatment: actual landscape and future perspectives. *J Cancer Metastasis Treat*. 2018; 4: 55.
50. Fabrizio D.A., George T.J.Jr., Dunne R.F., Frampton G., Sun J., Gowen K., Kennedy M., Greenbowe J., Schrock A.B., Hezel A.F., Ross J.S., Stephens P.J., Ali S.M., Miller V.A., Fakih M., Klempner S.J. Beyond microsatellite testing: assessment of tumor mutational burden identifies subsets of colorectal cancer who may respond to immune checkpoint inhibition. *J Gastrointest Oncol*. 2018 Aug; 9(4): 610–617. doi: 10.21037/jgo.2018.05.06.
51. Pai S.G., Carneiro B.A., Chae Y.K., Costa R.L., Kalyan A., Shah H.A., Helenowski I., Rademaker A.W., Mahalingam D., Giles F.J. Correlation of tumor mutational burden and treatment outcomes in patients with colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2017; 8(5): 858–66. doi: 10.21037/jgo.2017.06.20.
52. Mouw K.W., Goldberg M.S., Konstantinopoulos P.A., D'Andrea A.D. DNA Damage and Repair Biomarkers of Immunotherapy Response. *Cancer Discov*. 2017 Jul; 7(7): 675–693. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0226.
53. Olea-Flores M., Zuñiga-Eulogio M.D., Mendoza-Catalán M.A., Rodríguez-Ruiz H.A., Castañeda-Saucedo E., Ortuño-Pineda C., Padilla-Benavides T., Navarro-Tito N. Extracellular-Signal Regulated Kinase: A Central Molecule Driving Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 13; 20(12): 2885. doi: 10.3390/ijms20122885.
54. Dalerba P., Sahoo D., Paik S., Guo X., Yothers G., Song N., Wilcox-Fogel N., Forgó E., Rajendran P.S., Miranda S.P., Hisamori S., Hutchison J., Kalisky T., Qian D., Wolmark N., Fisher G.A., van de Rijn M., Clarke M.F. CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Jan 21; 374(3): 211–22. doi: 10.1056/NEJMoa1506597.
55. Vellinga T.T., den Uil S., Rinkes I.H., Marvin D., Ponsioen B., Alvarez-Varela A., Fatrai S., Scheele C., Zwijnenburg D.A., Snippert H., Vermeulen L., Medema J.P., Stockmann H.B., Koster J., Fijneman R.J., de Rooij J., Kranenburg O. Collagen-rich stroma in aggressive colon tumors induces mesenchymal gene expression and tumor cell invasion. *Oncogene*. 2016 Oct 6; 35(40): 5263–5271. doi: 10.1038/onc.2016.60.
56. Ebrahimkhani M.R., Oakley F., Murphy L.B., Mann J., Moles A., Perugorria M.J., Ellis E., Lakey A.F., Burt A.D., Douglass A., Wright M.C., White S.A., Jaffré F., Maroteaux L., Mann D.A. Stimulating healthy tissue regeneration by targeting the 5-HT-B receptor in chronic liver disease. *Nat Med*. 2011 Nov 27; 17(12): 1668–73. doi: 10.1038/nm.2490.
57. Puisieux A., Brabletz T., Caramel J. Oncogenic roles of EMT-inducing transcription factors. *Nat Cell Biol*. 2014; 16(6): 488–94. doi: 10.1038/ncb2976.
58. Papageorgis P. TGF β Signaling in Tumor Initiation, Epithelial-to-Mesenchymal Transition, and Metastasis. *J Oncol*. 2015; 2015: 587193. doi: 10.1155/2015/587193.
59. Karihtala P., Auvinen P., Kauppila S., Haapasaaari K.M., Jukkola-Vuorinen A., Soini Y. Vimentin, zeb1 and Sip1 are up-regulated in triple-negative and basal-like breast cancers: association with an aggressive tumour phenotype. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Feb; 138(1): 81–90. doi: 10.1007/s10549-013-2442-0.
60. Liu Y., Lu X., Huang L., Wang W., Jiang G., Dean K.C., Clem B., Te-lang S., Jensen A.B., Cuatrecasas M., Chesney J., Darling D.S., Postigo A., Dean D.C. Different thresholds of ZEB1 are required for Ras-mediated tumour initiation and metastasis. *Nat Commun*. 2014 Dec 1; 5: 5660. doi: 10.1038/ncomms6660.
61. Spaderna S., Schmalhofer O., Hlubek F., Berx G., Eger A., Merkel S., Jung A., Kirchner T., Brabletz T. A transient, EMT-linked loss of basement membranes indicates metastasis and poor survival in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2006 Sep; 131(3): 830–40. doi: 10.1053/j.gastro.2006.06.016.
62. Sánchez-Tilló E., Fanlo L., Siles L., Montes-Moreno S., Moros A., Chiva-Blanch G., Estruch R., Martínez A., Colomer D., Györfy B., Roué G., Postigo A. The EMT activator ZEB1 promotes tumor growth and determines differential response to chemotherapy in mantle cell lymphoma. *Cell Death Differ*. 2014 Feb; 21(2): 247–57. doi: 10.1038/cdd.2013.123.
63. Guo C., Ma J., Deng G., Qu Y., Yin L., Li Y., Han Y., Cai C., Shen H., Zeng S. ZEB1 Promotes Oxaliplatin Resistance through the Induction of Epithelial-Mesenchymal Transition in Colon Cancer Cells. *J Cancer*. 2017 Sep 30; 8(17): 3555–3566. doi: 10.7150/jca.20952.
64. Gunn-Moore F.J., Welsh G.I., Herron L.R., Brannigan F., Venkateswarlu K., Gillespie S., Brandwein-Gensler M., Madan R., Tavaré J.M., Brophy P.J., Prystowsky M.B., Guild S. A novel 4.1 ezrin radixin moesin (FERM)-containing protein, 'Willin'. *FEBS Lett*. 2005 Sep 12; 579(22): 5089–94. doi: 10.1016/j.febslet.2005.07.097.
65. Olsen J., Espersen M.L., Jess P., Kirkeby L.T., Troelsen J.T. The clinical perspectives of CDX2 expression in colorectal cancer: a qualitative systematic review. *Surg Oncol*. 2014; 23(3): 167–76. doi: 10.1016/j.suronc.2014.07.003.
66. Braun J., Sveen A., Barros R., Eide P.W., Eilertsen I., Kolberg M., Pel-linen T., David L., Svindland A., Kallioniemi O., Guren M.G., Nesbakken A., Almeida R., Lothe R.A. Prognostic, predictive, and pharmacogenomic assessments of CDX2 refine stratification of colorectal cancer. *Mol Oncol*. 2018 Sep; 12(9): 1639–1655. doi: 10.1002/1878-0261.12347.
67. De Palma F.D.E., D'Argenio V., Pol J., Kroemer G., Maiuri M.C., Salvatore F. The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019 Jul 20; 11(7): 1017. doi: 10.3390/cancers11071017.
68. Kikuchi T., Mimura K., Okayama H., Nakayama Y., Saito K., Yamada L., Endo E., Sakamoto W., Fujita S., Endo H., Saito M., Momma T., Saze Z., Ohki S., Kono K. A subset of patients with MSS/MSI-low-colorectal cancer showed increased CD8(+) TILs together with up-regulated IFN- γ . *Oncol Lett*. 2019 Dec; 18(6): 5977–5985. doi: 10.3892/ol.2019.10953.

Поступила/Received 01.11.2020
Принята в печать/Accepted 11.01.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Синянский Лев Евгеньевич, аспирант, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: dr.sinyanskii@gmail.com. SPIN-код: 8190-9178. Researcher ID (WOS): AAY-9513-2020. ORCID: 0000-0003-0370-5201.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия); заведующий отделением общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720. Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Паталяк Станислав Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением дневного стационара, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: patalyak@gmail.com. SPIN-код: 8497-1750. Researcher ID (WOS): D-2358-2012. Author ID (Scopus): 56324415300. ORCID: 0000-0002-9468-1980.

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). E-mail: afanasievsg@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9206-3037. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

ВКЛАД АВТОРОВ

Синянский Лев Евгеньевич: разработка концепции, обзор публикаций по теме статьи, написание текста.

Вторушин Сергей Владимирович: разработка концепции и структуры, анализ интеллектуального содержания статьи, редактирование окончательного варианта статьи.

Паталяк Станислав Викторович: анализ статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Афанасьев Сергей Геннадьевич: утверждение рукописи для публикации.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90027.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Lev E. Sinyansky, MD, Postgraduate, Department of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: dr.sinyanskii@gmail.com. Researcher ID (WOS): AAY-9513-2020. ORCID: 0000-0003-0370-5201.

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor at the Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia); Head of the Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. AuthorID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Stanislav V. Patalyak, MD, PhD, Head of the Department of Day Hospital, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2358-2012. AuthorID (Scopus): 56324415300. ORCID: 0000-0002-9468-1980.

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

AUTHOR CONTRIBUTION

Lev E. Sinyansky: study conception, literature review, text writing.

Sergey V. Vtorushin: study conception, analysis of the intellectual content of the article, editing of the final version of the article.

Stanislav V. Patalyak: study analysis, critical revision with valuable intellectual contribution.

Sergey G. Afanasyev: final approval of the manuscript for publication.

Funding

The reported study was funded by RFBR, project number 20-315-90027.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Медведева А.А., Чернов В.И., Усынин Е.А., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Лушникова Н.А. Использование ^{177}Lu -ПСМА для радионуклидной терапии у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 115–123. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-115-123

For citation: Medvedeva A.A., Chernov V.I., Usinin E.A., Zelchan R.V., Bragina O.D., Lushnikova N.A. Use of ^{177}Lu -PSMA for radionuclide therapy in patients with castrate-resistant prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 115–123. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-115-123

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ^{177}Lu -ПСМА ДЛЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Медведева, В.И. Чернов, Е.А. Усынин, Р.В. Зельчан, О.Д. Брагина,
Н.А. Лушникова

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: medvedeva@tnimc.ru

Аннотация

Цель исследования – представить современные данные о проблеме лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ), о взаимосвязи данной патологии с экспрессией простат-специфического мембранного антигена (ПСМА) и возможностях радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах Pubmed, Elibrary, Medline. В данный обзор было включено 43 источника, основная масса которых представлена публикациями за последние 5 лет. **Результаты.** В настоящее время рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. При этом с течением времени у большинства пациентов развивается резистентность к проводимой терапии, что значительно ухудшает прогноз заболевания. Одним из молекулярных маркеров РПЖ является ПСМА, ряд исследований продемонстрировал прямую корреляцию между уровнем экспрессии ПСМА и степенью злокачественности опухоли, стадией, агрессивностью течения опухолевого процесса. При этом многочисленные исследования говорят о том, что ПСМА отличается оптимальными физико-химическими характеристиками для присоединения к нему различных радионуклидов. Этот факт и объясняет активное использование ПСМА в качестве таргетного носителя для диагностических и терапевтических радионуклидов. В частности, наиболее распространенным на сегодняшний день методом диагностики РПЖ является ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратами на основе ПСМА, меченных ^{68}Ga либо ^{18}F . При этом следует отметить, что современные тенденции развития ядерной медицины тесно связаны с тераностикой, в связи с этим одной из актуальных проблем является создание высокоспецифичных тераностических пар для диагностики и последующей терапии злокачественных опухолей. Анализ данных показал, что наиболее оптимальными для терапевтических радионуклидов радиационными и физическими характеристиками обладает ^{177}Lu , а одним из наиболее изученных лигандов для радионуклидной терапии является ПСМА-617. **Заключение.** В настоящее время имеется ряд работ, освещающих радионуклидную терапию с различными соединениями ПСМА, меченными ^{177}Lu , в которых метод получил положительную оценку. Показано, что радионуклидная терапия с ^{177}Lu -ПСМА рекомендована пациентам с метастатическим КРРПЖ, которые исчерпали возможности альтернативного лечения или имеют противопоказания к ним.

Ключевые слова: ^{177}Lu , ПСМА, рак предстательной железы, кастрационный, резистентный, радионуклидная терапия.

USE OF ^{177}Lu -PSMA FOR RADIONUCLIDE THERAPY IN PATIENTS WITH CASTRATE-RESISTANT PROSTATE CANCER

A.A. Medvedeva, V.I. Chernov, E.A. Usinin, R.V. Zelchan, O.D. Bragina, N.A. Lushnikova

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

Abstract

Purpose of the study: to present current data regarding challenges in treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC) and the relationship between CRPC and the expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA). **Material and Methods.** The search for relevant sources was carried out in the Pubmed, Elibrary, Medline databases. The review included 43 publications, most of which were published over the past 5 years. **Results.** Currently, prostate cancer (PC) is one of the most common cancers in men. Moreover, over time, most patients develop resistance to therapy, which significantly worsens the prognosis of the disease. PSMA is one of the molecular markers of prostate cancer; a number of studies have demonstrated a direct correlation between the level of PSMA expression and the tumor grade, stage and aggressiveness. Numerous studies indicate that PSMA represents an excellent target for radionuclide therapy of prostate cancer. ^{68}Ga or ^{18}F -PSMA PET/CT is the most common method for diagnosing PC. It should be noted that modern trends in the development of nuclear medicine are closely related to theranostics; therefore, the creation of highly specific theranostic pairs for diagnosis and subsequent therapy of malignant tumors is of great significance. The data obtained indicate that ^{177}Lu demonstrates the most optimal radiation and physical characteristics for therapeutic radionuclides, while PSMA-617 is one of the most studied ligands for radionuclide therapy. **Conclusion.** Currently, there are several studies covering radionuclide therapy with various PSMA compounds labeled with ^{177}Lu . Radionuclide therapy with ^{177}Lu -PSMA has been shown to be recommended for patients with metastatic CRPC, who have no benefits from alternative therapies or have contraindications to them.

Key words: ^{177}Lu , prostate-specific membrane antigen, prostate cancer, castration, resistant, radionuclide therapy.

Введение

В настоящее время рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. Ежегодно в мире регистрируют примерно 1,1 млн новых случаев РПЖ и более 300 тыс. летальных исходов от данной патологии [1]. По данным Американского общества рака, РПЖ – самая распространенная форма рака среди онкологических заболеваний и вторая – по смертности у мужчин в США. При местнораспространенном раке простаты 5-летняя выживаемость составляет почти 100 %, а при наличии метастазов – 31 %. В России в 2018 г. на 100 тыс. населения было зарегистрировано 162,2 случая заболевания. Всего в 2018 г. взяты на учет 41 577 мужчин, из них у 18,9 % при постановке диагноза был выявлен метастатический РПЖ [2, 3].

Гормональная терапия является основным методом лечения у большинства больных метастатическим РПЖ. Имеющиеся в настоящее время методы андрогенной депривации, включающие медикаментозную (аналоги и антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона) или хирургическую (двусторонняя орхиэктомия)

кастрацию, обеспечивают ответ примерно у 90 % больных в 1-й линии терапии РПЖ [4]. Однако с течением времени у большинства пациентов развивается резистентность к гормональной терапии 1-й линии, проявляющаяся увеличением количества и размеров опухолевых очагов с нарастанием уровня сывороточного простат-специфического антигена (ПСА), что может быть обусловлено интратуморальным синтезом дигидротестостерона из стероидов-предшественников и рядом других причин. Среднее время до прогрессирования заболевания после проведенной гормональной терапии у больных метастатическим РПЖ составляет около 2 лет. Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона (<50 нг/дл или 1,7 нмоль/л), переходят в стадию кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) [5]. У значительного количества больных уже первые циклы подобной терапии не оказывают необходимого воздействия, и тогда вопрос стоит о таком диагнозе, как КРРПЖ. Общая выживаемость при таком диагнозе существенно снижается – практически в 2,5 и более раз [6] – при сравнении со случаями эффективного антиандро-

генного действия терапии, что зависит от многих факторов, в том числе и от состояния рецепторов, и может достигать 25,7 мес [7].

Кастратионно-резистентный рак предстательной железы характеризуется появлением костных, висцеральных и мягкотканых метастазов, а также отсеов в лимфатические узлы. Костные метастазы диагностируются у доминирующего числа пациентов (90 %) [8] и ассоциированы с развитием ряда осложнений, таких как боль, патологические переломы, компрессия спинного мозга, уменьшение подвижности, сопровождающихся ухудшением качества жизни. Кроме этого, развитие костных метастазов приводит к уменьшению общей выживаемости (ОВ) [9]. Висцеральные метастазы выявляются реже костных, приблизительно у 10 % больных с впервые диагностированным КРРПЖ. По мере прогрессирования опухолевого процесса этот показатель увеличивается и достигает 49 % у мужчин, умерших от РПЖ [10].

В течение последнего десятилетия число лечебных опций с доказанной эффективностью при КРРПЖ существенно возросло и в настоящее время включает химиотерапию (доцетаксел, кабацитаксел), ингибиторы андрогенного сигнала (абиратерон, энзалутамид). Отсутствие прямых сравнительных исследований не только не позволяет выделить четких критериев селекции оптимальных кандидатов для каждого из перечисленных методов лечения, но и не дает информации о наиболее выгодной последовательности их применения. Гормональная терапия все чаще усиливается химиотерапией доцетакселем ещё до того, как развивается резистентность к гормонотерапии, в соответствии с результатами исследований CHARTEED и STAMPEDE [9, 11]. В отдельных случаях может быть использована брахитерапия в качестве поддерживающего лечения, при метастатическом поражении костей подключается радионуклидная терапия (РНТ) Радиум-223 [12]. Несмотря на то, что ответ может быть полным уже при первой линии терапии, различные поддерживающие методы лечения рано или поздно утрачивают свою эффективность. Опухолевый процесс прогрессирует, проявляясь метастатическим поражением костей, лимфатических узлов, иногда печени и лёгких.

Простат-специфический мембранный антиген

Одним из молекулярных маркеров РПЖ является простат-специфический мембранный антиген (ПСМА), который представляет собой трансмембранный белок типа II с глутамат-карбоксипептидазной активностью, закрепленный в клеточной мембране клеток эпителия предстательной железы [13, 14]. Содержание ПСМА в мембранной фракции простаты намного выше, чем во всех других исследованных органах и тка-

нях, в тканях доброкачественной гиперплазии его концентрация ниже нормы в 1,5–2 раза, а в тканях РПЖ он превышает норму в 3–7 раз, что является очень существенным в дифференциальной диагностике доброкачественной гиперплазии и РПЖ [15]. Маркер участвует в развитии и течении злокачественного процесса в предстательной железе (ПЖ), в процессах пролиферации, апоптоза, а также клеточного и тканевого гомеостаза. Повышенная экспрессия ПСМА при аденокарциноме простаты может влиять на ингибирование сигнальных путей, участвующих в поддержании архитектоники и функционирования ткани [15]. Вероятно, что биохимической функцией ПСМА является обеспечение α - или γ -карбоксипептидазной активности в эпителиальных клетках ПЖ [16]. Однозначных данных о роли ПСМА пока не получено.

Значительным различием между ПСМА и ПСА является тот факт, что для ПСМА характерна обратная зависимость степени экспрессии мРНК и биосинтеза белка от уровня андрогенов, в то время как у ПСА отмечается противоположный эффект. Как в клеточных культурах *in vitro*, так и в образцах тканей, полученных от больных гормоно-рефрактерным РПЖ, максимальные концентрации ПСМА регистрировались при полной андрогенной депривации (применяемой в терапевтических целях в случаях гормонально-зависимых опухолей), а также в опухолевых клонах, рефрактерных к андрогенам [14, 17]. В частности, в культуре клеток LNCaP введение тестостерона или 5 α -дигидротестостерона селективно снижало биосинтез белка ПСМА в 2–3 и 8–10 раз соответственно (характерно, что кортикостероиды такого эффекта не вызывали). В связи с этим предполагается, что гормоно-рефрактерные опухоли ПЖ могут развиваться вследствие того, что под влиянием специфических факторов роста доминируют именно те аутокринные митогенные механизмы, которые способны тем или иным образом преодолевать ограничения роста, характерные для нормальных паракринных механизмов.

Несмотря на свое название, ПСМА не является специфичным только для ткани предстательной железы, данный антиген обнаруживается в нормальных тканях слюнных желез, слизистой двенадцатиперстной кишки, клетках почечных канальцев и субпопуляции нейроэндокринных клеток в криптах толстой кишки, а также в опухолевых клетках, например в некоторых подтипах переходного-клеточного рака, почечно-клеточного рака, рака толстой кишки, однако уровень экспрессии ПСМА в них характеризуется в целом невысоким уровнем [9, 18]. При этом следует отметить, что экспрессия ПСМА была выявлена непосредственно в неоваскулярном эпителии, тогда как в сосудистом эпителии нормальных тканей или доброкачественных образованиях этот антиген не определялся. Помимо того, что физио-

логически ПСМА изначально экспрессируется тканью простаты, наблюдается его значительная гиперэкспрессия в злокачественных опухолях ПЖ, особенно с высокой степенью дифференцировки, и уровень этот увеличивается при развитии кастрационно-резистентной опухоли. Пр продемонстрирована прямая корреляция между уровнем экспрессии ПСМА и степенью злокачественности опухоли, стадией, а также агрессивностью течения опухолевого процесса [9, 16].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что ПСМА отличается оптимальными физико-химическими характеристиками для присоединения к нему различных радионуклидов. Этот факт и объясняет активное использование ПСМА в качестве таргетного носителя для диагностических и терапевтических радионуклидов. Нацеленные на радиоактивную метку лиганды ПСМА были и остаются предметом многочисленных исследований, показывающих высокую чувствительность и специфичность в диагностике рецидивирующего РПЖ и его метастазов с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Таргетные радиофармпрепараты

Одним из первых, тропных к ПСМА, радиоиммуноконъюгатов был препарат CYT-356, меченный ^{111}In (Capromab Pendetide (Prosta Scint®)) [19]. Данное соединение использовалось для визуализации рецидивов и метастазов РПЖ, однако главным недостатком данного радиофармпрепарата (РФП) являлась возможность визуализации патологических изменений только в мягких тканях, что обусловлено связыванием моноклонального антитела 7E11 с внутриклеточным доменом ПСМА поврежденных или мертвых клеток, тогда как ткани лимфатической и костной систем, наоборот, характеризуются высоким количеством жизнеспособных клеток [20, 21]. Этот факт обусловил разработку радиофармацевтических соединений на основе антител, нацеленных на внеклеточную часть ПСМА [22]. Главными преимуществами низкомолекулярных соединений (лигандов – ингибиторов ПСМА) являются возможность искусственного синтеза, формирование прочных связей с хелатирующими агентами, небольшие размеры, способствующие быстрой фармакокинетике и высокой тканевой пенетрации, а также стабильность и сравнительно простые условия синтеза. Первыми РФП на основе низкомолекулярных соединений являлись ^{123}I -MIP-1072 и ^{123}I -MIP-1095, разработанные для диагностических мероприятий [23].

В настоящее время оптимальным диагностическим радионуклидом для создания радиоактивной метки можно считать ^{18}F : его период полураспада обеспечивает возможность реализации достаточно продолжительной технологии синтеза различных соединений, в том числе и различных версий ПСМА, а главное – при мечении фармацевтиче-

ских соединений ^{18}F не изменяет биологическое поведение молекул, обеспечивая высокое отношение накопления РФП опухоль/тканевой фон. Единственным недостатком ^{18}F следует считать высокую стоимость технологии его наработки на циклотроне.

Другим активно используемым радионуклидом для проведения ПЭТ-исследований является ^{68}Ga , имеющий преимущества генераторного производства и более короткий период полураспада. В дополнение к крупным исследованиям опубликованы краткие отчеты о возможности использования ^{68}Ga -ПСМА для диагностики метастазов РПЖ в головной мозг [20], а также возможности оценки динамики визуализации костных метастазов при проведении терапии ^{223}Ra [17]. Таким образом, для первичной диагностики РПЖ и оценки распространенности процесса наиболее активно используется ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратами на основе ПСМА, меченных ^{68}Ga либо ^{18}F [7, 24–31].

Современные тенденции развития ядерной медицины тесно связаны с тераностикой, а в связи с этим одной из актуальных проблем в этой области является создание высокоспецифичных тераностических пар для диагностики и терапии злокачественных опухолей [32]. Поэтому на данный момент активное развитие ядерной медицины обусловлено не только повышением уровня технического оснащения, но и в большей степени активной разработкой новых РФП как для диагностики, так и для терапии злокачественных новообразований [33, 34]. Причем главной целью таких разработок является повышение специфичности РФП, то есть создание таргетных радиофармацевтических средств. Использование тераностических пар, т.е. таргетных РФП, меченных разными изотопами – диагностическими или терапевтическими, – позволяет персонализировать проводимое лечение.

Логично, что высокая экспрессия ПСМА в злокачественных опухолях ПЖ и активация его в метастатических и гормонорефрактерных карциномах открывают многообещающие перспективы по разработке новых РФП для эффективной таргетной РНТ [14]. При этом низкий уровень его экспрессии в здоровой ткани обеспечивает минимизацию побочных эффектов, связанных с радиоактивностью. Считается, что ^{90}Y , ^{131}I и ^{177}Lu являются наиболее подходящими кандидатами для включения их в системную радионуклидную терапию. Как ^{131}I , так и ^{177}Lu , кроме β -излучения, в процессе распада испускают γ -кванты, тогда как ^{90}Y является «чистым» β -излучателем.

В настоящее время проведено клиническое исследование радиоактивного соединения ПСМА с низкой молекулярной массой – ^{131}I -MIP-1095. В исследование включено 28 больных КРРПЖ, которым вводился ^{131}I -MIP-1095 в дозе 4,8 ГБк. После лечения отмечались значительные изменения в ткани метастазов, снижение значений ПСА

и уменьшение боли в костях. Недостатком данного РФП для РНТ явились необходимость длительного пребывания пациента в стационаре (около 1 нед), а также явления гематологической токсичности [35].

Изотоп ^{90}Y является β -излучателем без эмиссии γ -излучения, это обуславливает низкую лучевую нагрузку как на критические органы, так и на все тело в целом. Однако данная особенность имеет и свои минусы – отсутствие γ -составляющей не позволяет отслеживать распределение данного РФП в теле больного в ходе и после курса радионуклидной терапии. Кроме того, данный радионуклид характеризуется сравнительно коротким периодом полураспада, чрезмерно высокой средней энергией эмиссии β -частиц, а также сложностью технологий как синтеза ^{90}Y -ПСМА, так и наработки ^{90}Y на ядерном реакторе или с использованием радионуклидного генератора $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, который серийно не выпускается. Вероятно, с этими характеристиками и связан тот факт, что в широкой клинической практике данный РФП пока не используется, имеется только единственная работа [36], где эффективность его применения оценивалась у 11 больных.

По данным литературы, по количеству пролеченных пациентов одним из лидеров в терапии метастатического РПЖ является ^{225}Ac -ПСМА. Использование этого РФП оказалось эффективным в случае, если предыдущие курсы с ^{177}Lu -ПСМА вызвали заметные миелотоксические осложнения [37]. Препарат также характеризуется наличием γ -составляющей, что позволяет скинтиграфически оценивать эффективность РНТ. Однако ^{225}Ac -ПСМА оказывает достаточно высокие лучевые нагрузки на критические органы. Кроме того, технология получения ^{225}Ac в полной мере не отработана для внедрения в клиническую практику.

Возможности системной радионуклидной терапии ^{177}Lu -ПСМА

Тем не менее наиболее оптимальными для β -излучающих терапевтических радионуклидов радиационными и физическими характеристиками обладает ^{177}Lu по следующим причинам:

- наличие в его спектре γ -излучения с оптимальной энергией 208 кэВ позволяет проводить скинтиграфические исследования после каждого терапевтического введения РФП для анализа его распределения, что дает возможность прогнозировать эффективность терапии;
- невысокая средняя энергия и хороший радиационный выход β -частиц обеспечивают практически локальное облучение метастазов;
- критические органы (слюнные железы и почки) получают наименьшую, по сравнению с другими РФП, лучевую нагрузку [38].

М. Benesová et al. представили результаты синтеза высокоаффинного лиганда ПСМА, к ко-

торому можно было присоединить ^{68}Ga или ^{177}Lu . Авторами отмечены высокие показатели радиохимического выхода полученных РФП и высокая степень поглощения их опухолью [7].

С 2015 г. было опубликовано несколько исследований, в которых сообщалось о положительных результатах РНТ с ^{177}Lu -ПСМА-617 у пациентов с метастатическим КРРПЖ [2, 39]. В одноцентровом исследовании с участием 28 больных было отмечено улучшение выживаемости пациентов по сравнению с контрольной (ретроспективной) группой [39]. Однако все исследования включали небольшое количество больных, недостаточное для того, чтобы достоверно оценить результаты проводимой терапии.

В 2015 г. Немецким обществом ядерной медицины инициировано ретроспективное многоцентровое исследование, в котором 12 центров проанализировали и объединили свои данные о безопасности и эффективности терапии ^{177}Lu -ПСМА-617. Исследование было направлено на анализ оптимальной дозы и количества циклов терапии, а также оценку предикторов ответа опухоли на проведенное лечение. Показано, что из 115 пациентов, вошедших в исследование, после однократного цикла терапии ^{177}Lu -ПСМА положительный ответ наблюдался в 40 % случаев [40]. В 2018 г. F.E. von Eyben et al. опубликовали результаты метаанализа, где пациенты с метастатическим РПЖ получали третью линию терапии. В исследуемой группе отмечалось снижение уровня ПСА на 50 % против 22 % в контрольной, более чем у 650 пациентов, получавших ^{177}Lu -ПСМА [41].

В настоящее время опубликовано большое количество работ по РНТ с различными соединениями ПСМА, меченными ^{177}Lu , в которых метод получил положительную оценку. Тем не менее лечение с помощью этого РФП по-прежнему считается экспериментальным. В то же время объем полученных результатов позволил Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) опубликовать унифицированные методические рекомендации по проведению радионуклидной терапии с ^{177}Lu -ПСМА [43]. Данный документ опирается на многочисленные ретроспективные исследования, которые показали безопасность использования ^{177}Lu -ПСМА и значимые положительные результаты данной терапии. Последние результаты проспективного клинического испытания (фаза II) подтвердили низкую токсичность, высокую эффективность терапии, уменьшение болевого синдрома у пациентов с метастатическим КРРПЖ.

Таким образом, системная радионуклидная терапия с ^{177}Lu -ПСМА рекомендована пациентам с метастатическим КРРПЖ, которые исчерпали возможности альтернативного лечения или имеют противопоказания к ним.

Проведение радионуклидной терапии ^{177}Lu -ПСМА

Важным условием проведения РНТ с ^{177}Lu -ПСМА является адекватное поглощение метастатическими очагами диагностического РФП с ПСМА-лигандом при проведении радионуклидного исследования (ПЭТ или ОФЭКТ). В настоящий момент исследователи рекомендуют ориентироваться на базовый уровень SUV_{max} ^{68}Ga -ПСМА при ПЭТ-исследовании. Пока нет однозначного мнения, что следует считать «адекватным» накоплением ПСМА-лигандных РФП. Однако следуя примеру других тераностических препаратов, например DOTA-ТОС и DOTA-TATE, «адекватным» накоплением РФП рекомендуют считать превышение его включения по сравнению с интактными органами, например печенью. Специалисты полагают, что базовый уровень SUV_{max} ^{68}Ga -ПСМА на доминантных метастатических участках должен быть не менее чем в 1,5 раза больше SUV_{mean} печени.

Противопоказаниями к проведению терапии ^{177}Lu -ПСМА являются ожидаемая продолжительность жизни пациента менее 6 мес ($\text{ECOG} > 2$); наличие обструкции мочевых путей или гидронефроза, при подозрении на наличие нарушений функции почек рекомендуется до начала терапии выполнить динамическую нефросцинтиграфию; прогрессирующее ухудшение функции органов ($\text{СКФ} < 30$ мл/мин или креатинин более 2-кратного верхнего предела нормы (ВПН); ферменты печени более 5-кратного превышения ВПН); миелосупрессия: общее количество лейкоцитов менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$; количество тромбоцитов менее $75 \times 10^9/\text{л}$; необходимость экстренного вмешательства, компрессия спинного мозга, риск перелома. Радионуклидная терапия в таких случаях может быть выполнена после устранения причины или при стабилизации ситуации.

Контроль качества ^{177}Lu -ПСМА должен включать высокоэффективную жидкостную хроматографию и методы тонкослойной хроматографии, при этом радиохимическая чистота готового РФП должна быть не менее 98 %. Рекомендации по проведению РНТ ^{177}Lu -ПСМА основаны на результатах, полученных в ходе продолжающейся III фазы клинического исследования NCT03511664: вводимая доза ^{177}Lu -ПСМА – 7,4 ГБк; временной интервал между циклами – 6–8 нед; количество циклов – от 2 до 6 (в зависимости от ответа, прогноза и лучевой нагрузки на почки); у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года поглощенная доза на почки не должна превышать 40 Гр; оценка ответа должна опираться на уровень ПСА; на 4–7-й день после каждой инъекции ^{177}Lu -

ПСМА должна проводиться скintiграфия; каждые 2 цикла – ПЭТ с ^{68}Ga -ПСМА.

Поскольку исследований по клиническому взаимодействию радионуклидной терапии ^{177}Lu -ПСМА с другими противоопухолевыми методами лечения не проводилось, рекомендуется прекратить химиотерапию или лучевую терапию как минимум за 4 нед до введения РФП, чтобы избежать чрезмерного токсического воздействия на функцию костного мозга. Учитывая развивающиеся осложнения на фоне проведения терапии ^{177}Lu -ПСМА, рекомендуются следующие превентивные мероприятия по минимизации побочных эффектов лечения: использование диуретиков и слабительных после проведения РНТ (с целью ускоренного выведения несвязавшегося ^{177}Lu -ПСМА); холодные компрессы на область слюнных желез могут уменьшить поглощение ^{177}Lu -ПСМА во время его нахождения в пуле крови, однако целесообразность использования данной методики остается спорной; профилактическая противорвотная терапия; при метастатическом поражении головного, спинного мозга либо других метастазов с риском развития отека необходимо введение кортикостероидов – за 1 день до РНТ и в течение нескольких дней после.

Заключение

В настоящее время в Европе и США широко применяется радионуклидная терапия ^{177}Lu -ПСМА, несмотря на отсутствие официальной регистрации препарата. Причиной этому послужило признание медицинской общественностью того факта, что предполагаемая польза от его применения выше возможных осложнений, а ожидание официальной регистрации может затянуться на длительный срок, как это было с радиотерапевтическими препаратами для лечения нейроэндокринных опухолей в середине 1990-х гг. прошлого века. [43]. В европейских клиниках назначение ^{177}Lu -ПСМА происходит по решению локального этического комитета и с добровольного согласия пациента.

В Российской Федерации есть все предпосылки для внедрения в онкологическую практику РНТ ^{177}Lu -ПСМА для лечения пациентов с КРРПЖ. Изотоп ^{177}Lu зарегистрирован на территории РФ как фармакологическая субстанция, а законодательная база регламентирует возможность применения РФП, приготовленных непосредственно в условиях радионуклидной лаборатории. Кроме того, ^{177}Lu в достаточном количестве производится на территории нашей страны, что делает применение ^{177}Lu -ПСМА экономически выгодным и более доступным, чем в странах Европы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Каприн А.Д. Химиотерапия 2-й линии у больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. От клинических исследований к практике. Онкоурология.

2019; 15(1): 84–91. [Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Kaprin A.D. Second line chemotherapy in patients with castration-refractory prostate cancer. From clinical studies to practice. Cancer Urology. 2019; 15(1): 84–91. (in Russian)].

2. Ahmadzadehfar H., Eppard E., Kürpig S., Fimmers R., Yordanova A., Schlenkhoff C.D., Gärtner F., Rogenhofer S., Essler M. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget*. 2016 Mar 15; 7(11): 12477–88. doi: 10.18632/oncotarget.7245.
3. Карякин О.Б., Каприн А.Д., Иванов С.А. Национальный регистр системной терапии пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в Российской Федерации. *Онкоурология*. 2019; 15(3): 78–88. [Karyakin O.B., Kaprin A.D., Ivanov S.A. The national registry of treatment regimens in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the Russian Federation. *Cancer Urology*. 2019; 15(3): 78–88. (in Russian)].
4. Гафанов Р.А., Гармаш С.В., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: современный взгляд на медикаментозную терапию и альтернативная регуляция опухолевых клеток. *Онкоурология*. 2018; 14(1): 107–16. [Gafanov R.A., Garmash S.V., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Metastatic castration-resistant prostate cancer: a current view on drug therapy and alternative tumor cell regulation. *Cancer Urology*. 2018; 14(1): 107–16. (in Russian)].
5. Маркова А.С., Матвеев В.Б., Назранов Б.М. Последовательная терапия метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы: новые возможности. *Онкоурология*. 2018; 14(3): 120–7. [Markova A.S., Matveev V.B., Nazranov B.M. Sequential therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: new possibilities. *Cancer Urology*. 2018; 14(3): 120–7. (in Russian)].
6. Bellmunt J., Carles J., Albanell J. Predictive modelling in hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *Clin Transl Oncol*. 2009 Feb; 11(2): 82–5. doi: 10.1007/s12094-009-0318-x.
7. Benešová M., Schäfer M., Bauder-Wüst U., Afshar-Oromieh A., Kratochvil C., Mier W., Haberkorn U., Kopka K., Eder M. Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2015 Jun; 56(6): 914–20. doi: 10.2967/jnumed.114.147413.
8. Freedland S.J., Richhariya A., Wang H., Chung K., Shore N.D. Treatment patterns in patients with prostate cancer and bone metastasis among US community-based urology group practices. *Urology*. 2012 Aug; 80(2): 293–8. doi: 10.1016/j.urol.2012.04.007.
9. Silver D.A., Pellicer I., Fair W.R., Heston W.D., Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997 Jan; 3(1): 81–5.
10. Pezaro C., Omlin A., Lorente D., Rodrigues D.N., Ferraldeschi R., Bianchini D., Mukherji D., Riisnaes R., Altavilla A., Crespo M., Tunariu N., de Bono J., Attard G. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 Feb; 65(2): 270–273. doi: 10.1016/j.eururo.2013.10.055.
11. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P., Spears M.R., Ritchie A.W., Parker C.C., Russell J.M., Attard G., de Bono J., Cross W., Jones R.J., Thalmann G., Amos C., Matheson D., Millman R., Alzouebi M., Beesley S., Birtle A.J., Brock S., Cathomas R., Chakraborti P., Chowdhury S., Cook A., Elliott T., Gale J., Gibbs S., Graham J.D., Hetherington J., Hughes R., Laing R., McKinna F., McLaren D.B., O'Sullivan J.M., Parikh O., Peedell C., Protheroe A., Robinson A.J., Srihari N., Srinivasan R., Staffurth J., Sundar S., Tolan S., Tsang D., Wagstaff J., Parmar M.K.; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 19; 387(10024): 1163–77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
12. Poeppel T.D., Handkiewicz-Junak D., Andreeff M., Becherer A., Bockisch A., Fricke E., Geworski L., Heinzel A., Krause B.J., Krause T., Mitterhauser M., Sonnenschein W., Bodei L., Delgado-Bolton R.C., Gabriel M. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 May; 45(5): 824–845. doi: 10.1007/s00259-017-3900-4.
13. Horoszewicz J.S., Kawinski E., Murphy G.P. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res*. 1987 Sep-Oct; 7(5B): 927–35.
14. Israeli R.S., Powell C.T., Corr J.G., Fair W.R., Heston W.D. Expression of the prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res*. 1994 Apr 1; 54(7): 1807–11.
15. Чехонин В.П., Григорьев М.Э., Жирков Ю.А., Лебедев Д.В. Простатический специфический мембранный антиген и его роль в диагностике рака предстательной железы. *Вопросы медицинской химии*. 2002; 48: 31–43. [Chekhonin V.P., Grigorev M.E., Zhirkov Yu.A., Lebedev D.V. Prostatic specific membrane antigen and its role in the diagnosis of prostate cancer. *Problems of Medical Chemistry*. 2002; 48: 31–43. (in Russian)].
16. Bouchelouche K., Choyke P.L., Capala J. Prostate specific membrane antigen—a target for imaging and therapy with radionuclides. *Discov Med*. 2010 Jan; 9(44): 55–61.
17. Uprimny C., Kroiss A., Nilica B., Buxbaum S., Decristoforo C., Horninger W., Virgolini I. (68)Ga-PSMA ligand PET versus (18)F-NaF PET: evaluation of response to (223)Ra therapy in a prostate cancer patient. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Feb; 42(2): 362–3. doi: 10.1007/s00259-014-2922-4.
18. Spatz S., Tolkach Y., Jung K., Stephan C., Busch J., Ralla B., Rabien A., Feldmann G., Brossart P., Bundschuh R.A., Ahmadzadehfar H., Essler M., Toma M., Müller S.C., Ellinger J., Hauser S., Kristiansen G. Comprehensive Evaluation of Prostate Specific Membrane Antigen Expression in the Vasculature of Renal Tumors: Implications for Imaging Studies and Prognostic Role. *J Urol*. 2018 Feb; 199(2): 370–377. doi: 10.1016/j.juro.2017.08.079.
19. Chatalic K.L., Veldhoven-Zweistra J., Bolkestein M., Hoeben S., Koning G.A., Boerman O.C., de Jong M., van Weerden W.M. A Novel ¹¹¹In-Labeled Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen Nanobody for Targeted SPECT/CT Imaging of Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2015 Jul; 56(7): 1094–9. doi: 10.2967/jnumed.115.156729.
20. Chakraborty P.S., Kumar R., Tripathi M., Das C.J., Bal C. Detection of brain metastasis with 68Ga-labeled PSMA ligand PET/CT: a novel radiotracer for imaging of prostate carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2015 Apr; 40(4): 328–9. doi: 10.1097/RLU.0000000000000709.
21. Gourni E., Henriksen G. Metal-Based PSMA Radioligands. *Molecules*. 2017 Mar 24; 22(4): 523. doi: 10.3390/molecules22040523.
22. Lütje S., Heskamp S., Cornelissen A.S., Poeppel T.D., van den Broek S.A., Rosenbaum-Krumme S., Bockisch A., Gotthardt M., Rijpkema M., Boerman O.C. PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status. *Theranostics*. 2015 Oct 18; 5(12): 1388–401. doi: 10.7150/thno.13348.
23. Cho S.Y., Gage K.L., Mease R.C., Senthamizhchelvan S., Holt D.P., Jeffrey-Kwanisai A., Endres C.J., Dannals R.F., Sgouros G., Lodge M., Eisenberger M.A., Rodriguez R., Carducci M.A., Rojas C., Slusher B.S., Kozikowski A.P., Pomper M.G. Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of 18F-DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med*. 2012 Dec; 53(12): 1883–91. doi: 10.2967/jnumed.112.104661.
24. Брагина О.Д., Чернов В.И., Ларькина М.С., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Медведева А.А. Простатический специфический мембранный антиген: современные возможности в диагностике рака предстательной железы. *Молекулярная медицина*. 2018; 16(4): 3–8. [Bragina O.D., Chernov V.I., Lar'kina M.S., Zelchan R.V., Sinilkin I.G., Medvedeva A.A. Prostate specific membrane antigen: current possibilities in the diagnosis of prostate cancer. *Molecular Medicine*. 2018; 16(4): 3–8. (in Russian)].
25. Долгушин М.Б., Мецзякова Н.А., Оджарова А.А., Матвеев В.Б., Невзоров Д.И., Платонова О.Е., Кочергин П.В. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с 18F-ПСМА-1007 в диагностике рецидива рака предстательной железы: клиническое наблюдение. *Онкоурология*. 2018; 14(3): 134–138. [Dolgushin M.B., Meshcheryakova N.A., Odzharova A.A., Matveev V.B., Nevzorov D.I., Platonova O.E., Kochergin P.V. 18F-PSMA-1007 Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the diagnosis of recurrent prostate cancer: clinical observation. *Cancer Urology*. 2018; 14(3): 134–138. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-134-138.
26. Игнатова М.В., Тлостанова М.С., Станжевский А.А. Первый опыт выполнения совмещенной позитронно-эмиссионной с компьютерной томографией с простатспецифическим мембранным антигеном, меченным галлием-68, у пациентов с минимальным уровнем простатспецифического антигена после радикальной простатэктомии. *Вопросы онкологии*. 2018; 64(4): 508–514. [Ignatova M.V., Tlostanova M.S., Stanzhevsky A.A. The first experience of performing combined positron-emission with computed tomography with prostate-specific membrane antigen labeled with gallium-68 in patients with minimal level of prostate-specific antigen after radical prostatectomy. *Problems in Oncology*. 2018; 64 (4): 508–514. (in Russian)].
27. Ларенков А.А., Кодина Г.Е. Радионуклидная диагностика рака предстательной железы: позитронно-эмиссионная томография с ⁶⁸Ga-PSMA ингибиторами и их фармазработка. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2017; 62(6): 58–74. [Larenkov A.A., Kodina G.E. Radionuclide Diagnosis of Prostate Cancer: Positron Emission Tomography with ⁶⁸Ga-PSMA Inhibitors and Their Pharmaceutical Development. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2017; 62(6): 58–74. (in Russian)].
28. Пойда М.Д., Рыжкова Д.В., Станжевский А.А. ⁶⁸Ga-ПСМА – меченый биомаркер для позитронной эмиссионной томографии (обзор литературы). *Трансляционная медицина*. 2018; 5(5): 46–52. [Poyda M.D., Ryzhkova D.V., Stanzhevsky A.A. ⁶⁸Ga-PSMA- labeled biomarker for positron emission tomography (literature review). *Translational Medicine*. 2018; 5(5): 46–52. (in Russian)].
29. Eiber M., Maurer T., Souvatzoglou M., Beer A.J., Ruffani A., Haller B., Graner F.P., Kübler H., Haberkorn U., Eisenhut M., Wester H.J., Gschwend J.E., Schwaiger M. Evaluation of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical

Prostatectomy. J Nucl Med. 2015 May; 56(5): 668–74. doi: 10.2967/jnumed.115.154153.

30. Afshar-Oromieh A., Haberkorn U., Schlemmer H.P., Fenchel M., Eder M., Eisenhut M., Hadaschik B.A., Kopp-Schneider A., Röthke M. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a 68Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 May; 41(5): 887–97. doi: 10.1007/s00259-013-2660-z.

31. Rahbar K., Weckesser M., Huss S., Semjonow A., Breyholz H.J., Schrader A.J., Schäfers M., Bögemann M. Correlation of Intraprostatic Tumor Extent with ⁶⁸Ga-PSMA Distribution in Patients with Prostate Cancer. J Nucl Med. 2016 Apr; 57(4): 563–7. doi: 10.2967/jnumed.115.169243.

32. Чернов В.И., Брагина О.Д., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Ларькина М.С., Стасюк Е.С., Нестеров Е.А., Скуридин В.С. Меченые аналоги соматостатина в тераностике нейроэндокринных опухолей. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017; 62(3): 42–49. [Chernov V.I., Bragina O.D., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Larkina M.S., Stasyuk E.S., Nesterov E.A., Skuridin V.S. Labeled Somatostatin Analogues in Theranostics of Neuroendocrine Tumors. Medical Radiology and Radiation Safety. 2017; 62(3): 42–49. (in Russian)].

33. Варламова Н.В., Скуридин В.С., Нестеров Е.А., Чернов В.И., Тицкая А.А. Исследование острой токсичности нового радиофармацевтического препарата «Нанокolloид, ^{99m}Tc-Al₂O₃» для диагностики в онкологии. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78(6): 26–29. [Varlamova N.V., Skuridin V.S., Nesterov E.A., Chernov V.I., Tiskaya A.A. Studying acute toxicity of new radiopharmaceutical ^{99m}Tc-Al₂O₃ nanocolloids for oncological diagnostics. Experimental and Clinical Pharmacology. 2015; 78(6): 26–29. (in Russian)].

34. Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., Bragina O., Chernov V., Stasyuk E., Rogov A., Il'ina E., Larionova L., Skuridin V., Dergilev A. Experimental study of radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose for tumor diagnosis. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. 2016; 012054.

35. Zechmann C.M., Afshar-Oromieh A., Armor T., Stubbs J.B., Mier W., Hadaschik B., Joyal J., Kopka K., Debus J., Babich J.W., Haberkorn U. Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 41(7): 1280–92. doi: 10.1007/s00259-014-2713-y.

36. Rathke H., Flechsig P., Mier W., Bronzel M., Mavriopoulou E., Hohenfellner M., Giesel F.L., Haberkorn U., Kratochwil C. Dosimetry Estimate and Initial Clinical Experience with 90Y-PSMA-617. J Nucl Med. 2019 Jun; 60(6): 806–811. doi: 10.2967/jnumed.118.218917.

37. Kratochwil C., Bruchertseifer F., Rathke H., Bronzel M., Apostolidis C., Weichert W., Haberkorn U., Giesel F.L., Morgenstern A. Targeted

α-therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ²²⁵Ac-PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. J Nucl Med. 2019 Jun; 60(6): 806–811. doi: 10.2967/jnumed.117.191395.

38. Okamoto S., Thieme A., Allmann J., D'Alessandria C., Maurer T., Retz M., Tauber R., Heck M.M., Wester H.J., Tamaki N., Fendler W.P., Herrmann K., Pfob C.H., Scheidhauer K., Schwaiger M., Ziegler S., Eiber M. Radiation Dosimetry for 177Lu-PSMA I&T in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Absorbed Dose in Normal Organs and Tumor Lesions. J Nucl Med. 2017 Mar; 58(3): 445–450. doi: 10.2967/jnumed.116.178483.

39. Rahbar K., Schmidt M., Heinzel A., Eppard E., Bode A., Yordanova A., Claesener M., Ahmadzadehfar H. Response and Tolerability of a Single Dose of 177Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis. J Nucl Med. 2016 Sep; 57(9): 1334–8. doi: 10.2967/jnumed.116.173757.

40. Rahbar K., Ahmadzadehfar H., Kratochwil C., Haberkorn U., Schäfers M., Essler M., Baum R.P., Kulkarni H.R., Schmidt M., Drzezga A., Bartenstein P., Pfestroff A., Luster M., Lützen U., Marx M., Prasad V., Brenner W., Heinzel A., Mottaghy F.M., Ruf J., Meyer P.T., Heuschkel M., Eveslage M., Bögemann M., Fendler W.P., Krause B.J. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. J Nucl Med. 2017 Jan; 58(1): 85–90. doi: 10.2967/jnumed.116.183194.

41. von Eyben F.E., Roviello G., Kiljunen T., Uprimny C., Virgolini I., Kairemo K., Joensuu T. Third-line treatment and 177Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018; 45(3): 496–508. doi: 10.1007/s00259-017-3895-x.

42. Kratochwil C., Fendler W.P., Eiber M., Baum R., Bozkurt M.F., Czernin J., Delgado Bolton R.C., Ezziddin S., Forrer F., Hicks R.J., Hope T.A., Kabasakal L., Konijnenberg M., Kopka K., Lassmann M., Mottaghy F.M., Oyen W., Rahbar K., Schöder H., Virgolini I., Wester H.J., Bodei L., Fanti S., Haberkorn U., Herrmann K. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with 177Lu-labelled PSMA-ligands (177Lu-PSMA-RLT). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Nov; 46(12): 2536–2544. doi: 10.1007/s00259-019-04485-3.

43. Strosberg J., El-Haddad G., Wolin E., Hendifar A., Yao J., Chasen B., Mittra E., Kunz P.L., Kulke M.H., Jacene H., Bushnell D., O'Dorisio T.M., Baum R.P., Kulkarni H.R., Caplin M., Lebtahi R., Hobday T., Delpassand E., Van Cutsem E., Benson A., Srirajaskanthan R., Pavel M., Mora J., Berlin J., Grande E., Reed N., Seregini E., Öberg K., Lopera Sierra M., Santoro P., Thevenet T., Erion J.L., Ruzsiewicz P., Kwekkeboom D., Krenning E.; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017; 376(2): 125–135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427.

Поступила/Received 20.10.2020
Принята в печать/Accepted 25.01.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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). E-mail: medvedeva@tnimc.ru. SPIN-код: 9110-1730. Researcher ID (WOS): D-7455-2012. Author ID (Scopus): 57188995343. ORCID: 0000-0002-5840-3625.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и инновационной работе Томского НИМЦ; заведующий отделением радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6301-3612. Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546.

Усынин Евгений Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением общей онкологии, 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: 0000-0001-7127-0188.

Зельчан Роман Владимирович, 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: 2255-5282. Researcher ID (WOS): C-8597-2012. Author ID (Scopus): 56901332100. ORCID: 0000-0002-4568-1781.

Брагина Ольга Дмитриевна, 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: 7961-5918. Researcher ID (WOS): E-9732-2017. Author ID (Scopus): 57190936256. ORCID: 0000-0001-5281-7758.

Лушников Надежда Андреевна, аспирант, отделение общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9590-0262. AuthorID (РИНЦ): 1062693. ORCID: 0000-0003-3643-0101.

ВКЛАД АВТОРОВ

Медведева Анна Александровна: литературный обзор, составление черновика рукописи.

Чернов Владимир Иванович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Усынин Евгений Анатольевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Зельчан Роман Владимирович: коррекция черновика рукописи.

Брагина Ольга Дмитриевна: оформление статьи.

Лушников Надежда Андреевна: литературный обзор.

Финансирование

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

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHOR

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.

Vladimir I. Chernov, MD, DSc, Professor, Head of Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0001-8753-7916.

Evneny A. Usynin, MD, DSc, Head of General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Science (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-7455-2012. Author ID (Scopus): 57188995343. ORCID: 0000-0001-7127-0188.

Roman V. Zelchan, MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8597-2012. Author ID (Scopus): 56901332100. ORCID: 0000-0002-4568-1781.

Olga D. Bragina, MD, PhD, 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.

Nadezhda A. Lushnikova, MD, Postgraduate, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Science (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3643-0101.

AUTHOR CONTRIBUTION

Anna A. Medvedeva: data collection and interpretation, drafting of the manuscript.

Vladimir I. Chernov: critical revision of the manuscript for valuable intellectual content.

Evneny A. Usynin: critical revision of the manuscript for valuable intellectual content.

Roman V. Zelchan: editing of the manuscript.

Olga D. Bragina: writing of the manuscript.

Nadezhda A. Lushnikova: data collection and analysis.

Funding

The study was carried out with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, grant number in the form of a subsidy 05.604.21.0221, project ID RFMEFI60419X0221.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Аниканова Е.В., Генс Г.П., Колонтарев К.Б., Муслов С.А. Метод электрохимического лизиса в онкологической практике (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 124–133. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-124-133

For citation: Anikanova E.V., Guens G.P., Kolontarev K.B., Muslov S.A. Electrochemical lysis in oncology: literature review. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 124–133. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-124-133

МЕТОД ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО ЛИЗИСА В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.В. Аниканова¹, Г.П. Генс², К.Б. Колонтарев², С.А. Муслов²

ЧУЗ ЦКБ № 2 «РЖД-Медицина», г. Москва, Россия¹

Россия, 129128, г. Москва, ул. Будаевская, 2. E-mail: anikanova1801@gmail.com¹

ФГБОУ ВО «Московский медико-стоматологический государственный университет

им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Россия²

Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1²

Аннотация

В онкологической практике все более востребованными становятся методы малоинвазивного лечения, основанные на применении различных физических факторов, к которым, в том числе, относят электрохимический лизис, вызывающий разрушение опухолевых клеток в результате местного воздействия постоянным электрическим током низкого напряжения. **Цель исследования** – представить результаты применения метода электрохимического лизиса в терапии различных новообразований, сведения о механизме противоопухолевого действия, способах доставки электрического тока к опухоли, параметрах воздействия и позиционирования электродов. **Материал и методы.** Поиск проводили в базах данных Medline, EMBASE, Web of Science, Scopus, РИНЦ, опубликованных до декабря 2019 г. В обзор включали работы, посвященные применению электрохимического лизиса *in vitro*, *in vivo*, а также клинические наблюдения и исследования, в которых метод был использован как в качестве самостоятельной терапии, так и в комбинации с другими методами лечения с момента появления первой публикации в 1984 г. **Результаты.** Представлены современные знания о механизмах повреждающего действия электрохимического лизиса, методологии планирования и распределения дозы электро-воздействия и позиционирования электродов. В клинических исследованиях оценены осложнения и онкологические результаты. Анализ литературы показал, что метод электрохимического лизиса является безопасным, эффективным и относительно неинвазивным методом противоопухолевого лечения различных новообразований с обнадеживающими краткосрочными онкологическими и функциональными результатами. **Заключение.** Метод электрохимического лизиса является перспективным вариантом малоинвазивного лечения, который может быть использован при различных новообразованиях. Однако отсутствие проспективных клинических исследований с хорошей доказательной базой пока не позволяет включить его в рекомендации по лечению злокачественных опухолей и применять в широкой клинической практике.

Ключевые слова: малоинвазивные методы лечения, злокачественные новообразования, электрохимический лизис, деструкция опухоли, планирование дозы.

ELECTROCHEMICAL LYSIS IN ONCOLOGY: LITERATURE REVIEW

E.V. Anikanova¹, G.P. Guens², K.B. Kolontarev², S.A. Muslov²

Central clinical hospital «Russian Railways-Medicine», Moscow, Russia¹

2, Budayskaya Street, 129128, Moscow, Russia. E-mail: anikanova1801@gmail.com¹

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia²

20/1, Delegatskaya Street, 127473, Moscow, Russia²

Abstract

Recently, minimally invasive treatment modalities based on the application of various physical factors have been widely used in anticancer therapy. Electrochemical lysis is a method in which tumor cells are destroyed by local exposure to a constant low voltage electric current. **Purpose:** to present the current results of using electrochemical lysis in the treatment of various tumors, to describe the mechanism of tumor destruction and methods of delivering electric current to the tumor, as well as to evaluate the electrical parameters and positioning of the electrodes. **Material and Methods.** A literature search included the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), the Excerpta Medica data BASE (EMBASE), Web of Science, Scopus, Russian citation index. All articles were published before December 2019. The review included studies on the investigation electrochemical lysis *in vitro*, *in vivo*, as well as clinical observations and clinical studies in which electrochemical lysis has been used as an independent treatment, or in combination with other methods of anticancer treatment since 1984. **Results.** This review provides information regarding the electrochemical mechanisms of tumor destruction, anti-tumoral effects of electrochemical therapy, methodology for planning and distributing the dose of electrical lysis and positioning of electrodes. We have evaluated complications and oncological results. Electrochemical lysis is a safe, simple, effective, and relatively non-invasive method of antitumor treatment. **Conclusion.** The electrochemical lysis is a promising minimally invasive method which can be used for the treatment of tumors. However, long-term data are needed to validate this treatment before it can be included into clinical recommendation for the treatment of cancer patients.

Key words: minimally invasive methods of treatment, malignant tumors, electrochemical therapy, tumor destruction, dose planning.

Введение

На протяжении многих лет электрический ток используют в различных областях медицины. В экспериментальных исследованиях было установлено, что низкочастотный переменный ток оказывает ингибирующее действие на клетки глиобластом [1] и рака предстательной железы у лабораторных животных [2]. Однако существенным недостатком его применения являются термические изменения тканей.

При воздействии на опухоль короткими импульсами постоянного тока высокого напряжения гибель опухолевых клеток происходит в результате образования нанопор в клеточных мембранах, без развития теплового эффекта [3]. Метод получил название необратимой электропорации [4]. Кроме того, в онкологии применяется длительное воздействие электрическим током низкого напряжения (<15 В) посредством электродов, располагающихся в опухоли или в непосредственной близости от нее [5]. Гибель опухолевых клеток происходит вследствие химических реакций электролиза, поэтому метод получил название электрохимический лизис (электролизис, электрохимическая терапия, электротерапия, окислительно-восстановительная электротерапия). Во время электролиза электрическая энергия преобразуется в химическую энергию посредством электрохимических реакций на электродах. На аноде образуются ионы хлора и кислорода, а на катоде происходит образование ионов водорода [6].

Первые сообщения о противоопухолевом эффекте постоянного низкоинтенсивного тока датированы концом XIX в. [7]. Однако интерес к применению электричества с противоопухолевой целью возник в середине XX в., в 1959 г. С.Е. Humphrey et al. сообщили, что электрический ток низкого напряжения

тормозит рост экспериментальной саркомы мягких тканей [8]. В 1991 г. В.В. Watson et al. представили первый обзор применения электрохимического лизиса в онкологической практике [9].

Цель исследования – представить результаты применения метода электрохимического лизиса (ЭХЛ) в терапии новообразований различных локализаций, сведения о механизме противоопухолевого действия, способах доставки электрического тока к опухоли, параметрах электровоздействия и позиционирования электродов.

Основоположником метода ЭХЛ считают шведского радиолога В. Nordenström, который в середине 1960-х гг., изучая в эксперименте физико-химические свойства опухолевых клеток, пришел к выводу, что электрохимические изменения в клетках опухолей возникают вследствие движения ионов. На основании полученных данных была разработана теория «Биологических замкнутых электрических цепей» (Biologically Closed Electric Circuits – BCEC), согласно которой опухоль рассматривалась как биологически замкнутая саморегулирующаяся цепь, в которой непрерывно циркулирует электрический ток. Пока ток течет из-за наличия положительного заряда опухолевого узла, другие электрически зависимые функции опухолевых клеток будут изменяться под влиянием этого электрического поля [10]. В итоге В. Nordenström разработал метод разрушения опухолевых клеток, основанный на применении постоянного электрического тока, который назвал электрохимической терапией, или электрохимическим лизисом. Он впервые описал возможные механизмы разрушения опухоли во время электрохимического воздействия, среди которых основную роль отводил изменению pH тканей вблизи электродов, изменению электроосмотического

транспорта воды и непосредственному влиянию электрического тока на трансмембранный ионный транспорт. Кроме того, автор представил первую модель позиционирования электродов в опухоли, согласно которой анод необходимо располагать внутри опухолевого узла, а катод – по периферии опухолевого узла, при этом число электродов (анодов и катодов) должно быть одинаковым.

Впервые ЭХЛ В. Nordenström применил для лечения 20 больных раком легкого. Воздействие током силой 50 и 70 мА осуществлял в течение 120 мин с помощью двух игольчатых электродов. Анод располагал в центре опухоли, катод – на её периферии. Напряжение электрического тока между электродами составляло 10 В, средняя величина заряда, прошедшего через опухоль за время процедуры, составила 80 Кл на 1 см диаметра опухоли. Автор сообщил о полной регрессии опухолевого узла у 12 пациентов без признаков прогрессирования в течение 5 лет. Летальных исходов не было. Кроме того, было установлено, что опухоли диаметром более 3 см в меньшей степени подвергались лизису [10].

Начиная с конца 1980-х г. исследования в этом направлении были продолжены в Европе, Северной Америке и Японии, авторы изучали эффективность электрохимического лизиса *in vivo* и *in vitro*, применяя различные параметры электровоздействия, формы и конфигурации электродов, а также методики обработки опухоли.

В одном из первых экспериментальных исследований М.В. Schauble et al. осуществляли ЭХЛ меланомы у хомяков с различной силой тока – 3, 0,5 и 0,001 мА. Один игольчатый электрод из нержавеющей стали располагали в центре опухоли, другой – на ее границе с неизменной кожей. Проводилось по 4 процедуры, длительностью 60 мин. Авторы сообщили о развитии некроза меланомы у всех экспериментальных животных. При макроскопической оценке опухоли после воздействия выраженность изменений была больше у анода. При микроскопическом исследовании наблюдались признаки коагуляционного некроза обработанных тканей [11].

В исследовании *in vitro* Y. Yen et al. исследовали эффективность разрушения опухолевых клеточных культур млекопитающих. Отмечалась задержка роста опухолевых клеток при достижении величины заряда 0,3 Кл на 1 мл субстрата опухолевых клеток (1,5 Кл на 5 мл клеточного опухолевого субстрата при воздействии током силой 400 мкА в течение 62,5 мин и напряжении тока 3 В). Установлено, что увеличение величины заряда снижало выживаемость опухолевых клеток. При одинаковой величине заряда 0,6 Кл на 1 мл клеточного субстрата (3 Кл в 5 мл клеточного субстрата) использование тока большей силы при меньшем времени воздействия сопровождалось лучшей выживаемостью опухолевых клеток. Авторы заключают, что время

воздействия, наряду с зарядом, является одним из основных факторов, определяющих его эффективность [12].

О регрессии опухолевого роста опухоли лейкозных клеточных линий человека в результате воздействия током низкой интенсивности (0,03, 0,2, 0,5, 2, 4 и 5 мА) в течение 90 мин сообщили М. Kurokawa et al., которые установили, что гибель клеток происходит за счет процесса апоптоза, проявляющегося фрагментацией ядерной ДНК [13]. Е. Nilson et al. (2000) в обзоре литературы дают анализ исследований, авторы которых в целях ЭХЛ применяли электрический ток силой от 0,001 мА до 40 мА при различных опухолях. Кроме того, Е. Nilson et al. представили современные данные о механизме повреждающего действия ЭХЛ. К параметрам, определяющим эффективность лечения, отнесены количество электричества, прошедшее через единицу линейного размера опухоли за время воздействия, плотность тока, время воздействия, геометрия электродов и их конфигурация. Низкая плотность тока на поверхности металла, из которого выполнен анод, определяет большее количество образующихся ионов хлора и кислорода в тканях вокруг электрода, что обеспечивает образование кислой среды в тканях вокруг электрода. Плотность тока также определяет напряженность электрического поля и тем самым влияет на перенос ионов вокруг электродов [14].

Н. von Euler на модели опухолевых клетках карциномы молочной железы *in vitro* показал, что гибель клеток определяется значениями pH тканей вокруг электродов, изменения которых вызывают подавление пролиферации и жизнеспособности клеточных структур. Наиболее выраженные повреждения наблюдались при значениях pH 3,5, 10 и 11 ($p < 0,01$). При морфологической оценке клетки опухоли при pH 3,5 и 5 уменьшились, имели округлую форму и конденсированный хроматин, тогда как при pH 9 и 10 отмечалось их заметное набухание и расширение ядер. При pH 11 отмечали цитоллиз. Гибель клеток при кислых значениях pH может быть реализована как за счет апоптоза, так и некроза, в то время как при значениях pH 10–11 – только за счет некроза. На экспериментальной модели рака печени *in vivo* установлено, что объем разрушения ткани укладывается в логарифмическую кривую «доза-эффект» и зависит от величины заряда, прошедшего через опухоль за время воздействия, и конфигурации электрода. При гистологической оценке изменений у анода наблюдали гомогенный однородный некроз, в то время как у катода участки повреждения были неоднородными, с сохраняющейся опухолевой жизнеспособной тканью. Тип некротических изменений у электродов различался и имел коагуляционные признаки у анода и колликативные признаки у катода. Ткани на границе макроскопи-

ческого повреждения при гистологической оценке имели нормальное гистологическое строение. Н. von Euler также высказал предположение, что отсроченная гибель клеток, пребывающих в состоянии гипоксии, происходит именно за счет процессов апоптоза [15, 16].

М. Wojcicki et al. опубликовали результаты лечения 16 пациентов с неоперабельным раком пищевода, осложненным стенозом. Проводили сеанс ЭХЛ током силой 60–90 мА и напряжением 5–6,5 В, игольчатый электрод под рентгенологическим контролем имплантировали в опухоль на уровне стеноза. Величина заряда, прошедшего через опухоль за время процедуры лечения, составляла 300–560 Кл на 1 см диаметра опухоли. У всех пациентов отмечалось снижение степени дисфагии, в среднем на 2 балла, в том числе и у 6 пациентов, имевших дисфагии IV степени с полным стенозом. Рецидив стеноза в среднем развился через 10 мес, за исключением 1 пациента, что потребовало проведения повторных сеансов ЭХЛ. У 2 пациентов диагностирован терминальный стеноз, последующие сеансы ЭХЛ оказались неэффективными [17].

T.J. Vogl et al. в проспективном исследовании оценивали эффективность и безопасность ЭХЛ у 44 больных раком предстательной железы. Воздействие осуществляли с помощью игольчатых электродов, которые имплантировали промежностным доступом непосредственно в очаг под МР-наведением. Каждому пациенту было проведено 3 сеанса ЭХЛ с интервалом в 1 нед. Ориентируясь на целевые значения заряда, равные 100 Кл на 1 см диаметра опухоли, проводили воздействие током силой от 10 до 30 мА и напряжением от 5 до 10 В. Величина заряда, прошедшего через опухоль за 1 сеанс ЭХЛ, составляла от 80 до 150 Кл на 1 см диаметра опухоли (максимально допустимым значением авторы считали 150 Кл), а величина суммарного заряда, прошедшего через опухоль за все сеансы электрохимического воздействия, равнялась в среднем 350 Кл на 1 см диаметра опухоли. Пациенты хорошо переносили процедуру ЭХЛ. При МРТ-контроле средний объем опухолевых очагов уменьшался с 1,90 до 1,12 см³ ($p < 0,01$), в среднем – на 41 %. У 1 (2 %) пациента отмечена полная регрессия, у 18 (41 %) – частичная регрессия при сроках наблюдения 12 мес. У 23 (52 %) пациентов наблюдалась стабилизация, у 2 (5 %) – прогрессирование опухолевого процесса. Среднее значение ПСА сыворотки крови снижалось с 7,05 до 2,4 нг/мл (66 %, $p < 0,01$) в течение 12 мес наблюдения [18].

R. Czymek et al. на биологической модели печени исследовали морфологические изменения, возникающие в тканях вследствие электрохимического воздействия, а также зависимость объема некроза ткани от величины заряда. Воздействие на печень осуществляли с помощью платиновых электродов

(1 и 2 пары) током силой 50 мА и напряжением 25 В с разным временем для обеспечения величины приложенного заряда в заданном участке 50, 100, 200, 400 и 600 Кл. При морфологической оценке тканей, подвергнутых электрохимическому воздействию, наблюдали очерченные участки некроза вокруг электродов с признаками коагуляционного некроза вокруг анода и колликативного – вокруг катода. Сравнение зон некроза показало, что объем поврежденных тканей вокруг анода меньше, чем вокруг катода, однако степень выраженности повреждений – больше, что соответствовало данным, представленным ранее M.B. Schauble et al. [11]. Было установлено, что чем больше была величина приложенного заряда, тем больше очаг некроза. При величине заряда не более 200 Кл, объем некроза увеличивался линейно, в то время как при значении заряда, превышающем 200 Кл, объем некроза увеличивался логарифмически. При величине заряда свыше 600 Кл требовалось увеличение времени воздействия, при этом не наблюдалось значимого увеличения объема некротизированной ткани. Установлена прямая зависимость между объемом некротизированной ткани и расстоянием между электродами. Увеличение расстояния между электродами от 1 до 4 см приводило к увеличению объема поврежденной ткани. Однако увеличение расстояния между электродами >4 см сопровождалось развитием неоднородных зон некроза, чередующихся с участками неизмененных тканей, на основании чего авторы заключили о невозможности увеличения объема некроза путем бесконечного увеличения дозы заряда. Абляция больших очагов требует введения дополнительных электродов [19].

F.L. Cury et al. проводили ЭХЛ экспериментальной аденокарциномы простаты у мышей. В попытке определить оптимальные параметры воздействия для количественной оценки величины (дозы) электричества была выбрана плотность электрического тока, которая в отличие от заряда учитывает напряженность электрического поля и площадь контакта электродов. Определяющими параметрами воздействия выступали плотность тока на электродах, их материал и конфигурация. В 1-й группе ($n=40$) использовали 2 игольчатых электрода из нержавеющей стали, во 2-й группе ($n=40$) – 4 платин-иридиевых электрода, которые имплантировали в опухоль на расстоянии 1 см друг от друга (от 1 до 2,2 см). Группы дополнительно разделили на 3 подгруппы для сравнения плотностей тока – 10–15, 25–30 и 30–35 мА/см² и длительности электрохимического лизиса 30 и 60 мин. Эффективность электрохимического воздействия оценивали при морфологическом исследовании тканей и при анализе динамики ПСА в сыворотке крови. В зоне электродов с помощью специальных датчиков измеряли значение pH и температуру тканей. Исследование температуры

во время процедуры в опухоли, а также на границе повреждения и здоровой ткани не выявило различий, что позволило сделать вывод об отсутствии термически-опосредованного эффекта повреждения тканей. На границе электрод-опухоль сразу от момента начала процедуры регистрировали изменения pH тканей с развитием дегидратации и кислой среды у анода (pH 2–3) и отека и щелочной среды у катода (pH 10–12), что сопровождалось вспениванием и газообразованием. Морфологические изменения, оцениваемые через 24 ч после воздействия, были необратимыми: клетки опухоли в зоне анода были повреждены, деформированы и имели конденсированное ядро вместе с интенсивно эозинофильной цитоплазмой; в зоне катода – увеличены и вакуолизированы. Гибель опухолевых клеток сопровождалась снижением уровня общей фракции ПСА сыворотки крови на 50 % к концу воздействия и практически не определялось через 24 ч и 1 нед после ЭХЛ. Деструкция опухоли при морфометрии зависела от плотности тока и времени воздействия: до 70 % разрушения опухоли наблюдали в конце 60-й мин воздействия и плотности тока 25–30 мА/см² в сравнении с 30 % поврежденной ткани при той же продолжительности воздействия и плотности тока 10–15 мА/см². Через 6 ч после воздействия объем разрушенной ткани увеличивался до 80 % и к 4-м сут достигал 100 % (25–30 мА/см² в течение 60 мин). Установлено, что 60-минутный режим ЭХЛ лизиса был связан с более низким риском рецидива по сравнению с 30-минутным режимом (ОР – 0,36; 95 % ДИ 0,14–0,93, $p=0,035$), а плотность тока 25–30 мА/см² была связана с большей безрецидивной выживаемостью по сравнению с более низкими значениями плотности тока (ОР – 0,32; 95 % ДИ 0,12–0,84, $p=0,020$). Использование 4 платин-иридиевых электродов значимо увеличило безрецидивную выживаемость с 59 до 155 дней ($p=0,034$) по сравнению с применением 2 электродов из нержавеющей стали [20].

В 2019 г. Y.H. Gu et al. [21] в эксперименте изучили клеточный противоопухолевый механизм ЭХЛ. В зависимости от времени воздействия животные были разделены на 3 группы: в 1-й группе сеанс воздействия составил 150 сек, во 2-й – 300 сек, в 3-й – 600 сек. Использовали постоянный ток силой 10 мА. В контрольной группе никакого воздействия не проводили. Уставлена значимая разница средних значений скорости ингибирования опухолевого роста, а также средней массы некротизированной опухолевой ткани во всех экспериментальных группах, независимо от времени воздействия по сравнению с контролем ($p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно). Доказана прямая зависимость изменения средних значений массы поврежденной опухоли и скорости ингибирования опухоли от времени воздействия, эти показатели были значимо ниже при режиме ЭХЛ

150 сек в сравнении с воздействием в течение 300 ($p<0,05$) и 600 сек ($p<0,001$). Установлены различия значений pH ткани вокруг электродов в зависимости от времени воздействия. У животных, которым проводили воздействие в течение 150 сек, pH среды тканей вокруг анода в среднем составляло 4,20, у катода – 12,31; при воздействии 300 сек pH – 3,4 и 11,37; при воздействии в течение 600 сек значения pH были 1,8 и 13,15 соответственно. При увеличении времени воздействия изменения градиента pH более значимы и приводят к выраженным деструктивным изменениям в тканях. Обнаружено изменение внутриклеточного содержания ионов Ca^{2+} в клетках опухоли, со сдвигом внутриклеточного pH в щелочную сторону. Избыток ионов Ca^{2+} внутри клетки приводит к нарушению внутриклеточного гомеостаза и внутриклеточному образованию токсических продуктов, вызывающих гибель клетки. Изменение градиента pH в тканях вокруг электродов, а также внутри опухолевых клеток является основным механизмом противоопухолевого действия ЭХЛ.

Методика ЭХЛ внедрена в клиническую практику в Китае в рамках государственных программ [22, 23]. Первый ретроспективный анализ клинического применения ЭХЛ представили Y. Song et al. Метод применяли у 2516 больных при различных новообразованиях, из которых рак легкого был у 593, рак кожи – у 401, метастазы колоректального рака в печень – у 388, рак молочной железы – у 228 больных. После процедуры ЭХЛ полная резорбция опухоли получена в 78,1 % случаев. При этом одногодичная выживаемость составила 84,3 %, 3-летняя – 63,5 %, 5-летняя – 46,6 %. Авторы заключили, что метод ЭХЛ может быть рекомендован к применению при невозможности выполнения стандартного лечения [24].

В пилотном исследовании Y.L. Xin et al. электрохимический лизис применяли у 386 больных раком легкого, из них II стадия была у 103, IIIA стадия – у 89, IIIB стадия – у 122, IV стадия – у 72 больных. При периферическом раке легкого игольчатые платиновые электроды вводили в опухоль чрескожно под рентгенологическим контролем. При центральном – электроды имплантировали в опухоль во время операции. Параметры электрохимического воздействия: напряжение между электродами составляло 6–8 В, сила тока 40–100 мА, величина заряда 100 Кл на 1 см диаметра опухоли. Поскольку диаметр повреждения опухоли вокруг электрода в среднем составлял 3 см, число электродов зависело от исходного размера новообразования. Через 6 мес после ЭХЛ полный ответ в виде резорбции опухоли достигнут у 25,6 %, частичный ответ – у 46,4 % больных. В 15,3 % отмечена стабилизация, в 12,7 % – дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса. Общая эффективность ЭХЛ составила 72 %, по-

казатели общей 1-, 3- и 5-летней выживаемости – 86,3, 58,8 и 29,5 % соответственно. Среди наиболее частых осложнений был травматический пневмоторакс – 14,8 %. Авторы заключают, что метод ЭХЛ позволяет проводить эффективное и безопасное лечение рака легкого при невозможности стандартной противоопухолевой терапии [25].

J.H. Li et al. опубликовали результаты лечения 36 пациентов с лингвальными гемангиомами. Особенностью исследования являлось позиционирование электродов, которые располагали на границе образования и здоровой ткани. Визуальным критерием эффективно проведенной процедуры считали уменьшение опухоли в размерах и увеличение ее плотности при пальпации. Получен положительный терапевтический эффект во всех случаях, через 6 мес размеры образования уменьшались до I степени у 29 (80,6 %) пациентов, до II степени – у 7 (19,4 %). Функция языка была восстановлена у всех пациентов. Авторы считают, что ЭХЛ обеспечивает щадящее и эффективное лечение лингвальных гемангиом, позволяя восстановить функцию органа и избежать хирургического лечения [26].

В 2013 г. J.H. Li et al. опубликовали систематический обзор, в котором проанализировали опыт применения ЭХЛ в Китае за 20 лет. Анализу подвергнуты результаты лечения 10 000 пациентов с различной опухолевой патологией [27]. При краткосрочном наблюдении эффективность метода достигала 100 % при опухолях наружных локализаций (рак кожи, полости рта, околоушных слюнных желез), при новообразованиях внутренних органов (рак пищевода, легкого, метастатическое поражение печени) эффективность лечения не превышала 70 %. При оценке отдаленных результатов установлено, что общая 5-летняя выживаемость при новообразованиях наружных локализаций составляла 5–80 %, при этом самый низкий показатель был у больных с меланомой кожи и рабдомиосаркомами, а у пациентов с базалиомой кожи он достигал 80%. Общая 5-летняя выживаемость при опухолях внутренних органов составляла 13–67 %. Различия в эффективности метода объясняются тем, что буферная емкость поверхностных опухолей ниже, чем у висцеральных новообразований. Продукты реакции электролиза, образующиеся на электродах в поверхностно расположенных опухолях, ограничены внешними границами (кожа и подкожно-жировая клетчатка) и не выделяются в окружающую ткань, из-за чего их действие выше внутри опухолевой массы.

В нашей стране первые работы, посвященные применению ЭХЛ, появились в начале 2000-х г. В 2005 г. А.В. Борсуков с соавт. представили результаты ЭХЛ метастазов печени у 43 пациентов [28]. Игольчатые электроды имплантировали в опухоль трансдермально под УЗ-контролем. Проводили от 1 до 5 процедур электровоздействия током силой 80–100 мА в течение 20–45 мин. Через 1 мес после

лечения у 14 (33,6 %) пациентов зафиксирована полная резорбция метастазов, размер которых не превышал 4 см. Уменьшение размеров опухолевых очагов наблюдали у 12 (26,4 %), стабилизацию – у 8 (18,2 %), прогрессирование – у 9 (20,1 %) больных. Медиана наблюдения – $12,6 \pm 2,4$ мес. Общая 1-годичная выживаемость у больных с метастазами колоректального рака – 85,5 %, с метастазами рака других новообразований – 67 %, 2-летняя общая выживаемость – 23,2 и 5,4 % соответственно. Возникшие осложнения протекали доброкачественно и купированы консервативно. По мнению авторов, метод ЭХЛ может применяться при паллиативном лечении метастатического поражения печени. Необходимо осуществлять воздействие током силой 100 мА в течение 30–40 мин, размер метастазов не должен превышать 4 см.

В 2009 г. этим же научным коллективом опубликованы первые экспериментальные результаты ЭХЛ узловых образований щитовидной железы. На первом этапе *ex vivo* на операционном материале удаленных щитовидных желез были разработаны оптимальные режимы воздействия. Установлено, что при воздействии током силой 40 мА в зоне повреждения и по периферии остаются участки ткани исходного строения, которые могут являться источником рецидива. Режимы воздействия током силой >90 мА также неоправданны по причине выраженных деструктивных изменений на границе очага некроза и здоровой ткани, так как вызывают эффект «сожженной» ткани, что может ограничивать процессы регенерации тканей. Оптимальными являются режимы воздействия силой 60–80 мА в течение 15–30 мин. Время воздействия должно быть увеличено при увеличении размеров ткани, подлежащей электрохимическому воздействию. Во второй части эксперимента *in vivo* на щитовидной железе собак проведена морфологическая оценка. Морфологический анализ выполнялся в различные сроки после ЭХЛ, при этом наблюдали закономерный ход течения процесса альтерации: демаркационное воспаление, разрастание грануляционной и зрелой соединительной ткани с формированием соединительнотканного рубца в очаге повреждения. Через 2 нед на периферии очагов некроза отмечалась воспалительная инфильтрация, представленная лимфоидными клетками и макрофагами, с преобладанием фибробластов и фиброцитов. Через 1,5 мес в зоне воздействия определяли соединительную ткань [29]. Аналогичные результаты получены Ю.В. Ивановым с соавт., которые дополнительно установили, что для разрушения узлов диаметром до 2,0 см с преобладанием паренхиматозного компонента подходят «средние токи» силой 60–70 мА, а для узлов того же размера с преобладанием стромального компонента должны быть использованы токи силой 80 мА [30].

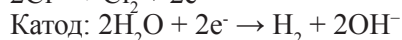
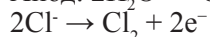
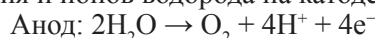
Первый опыт лечения 51 больного раком предстательной железы с клинической стадией

cT1c–T2c в нашей стране представил Л.З. Вельшер с соавт. [31]. Пациенты стратифицированы в 3 группы согласно критериям риска прогрессирования D'Amico. Применилась неинвазивная методика ЭХЛ, с помощью пластинчатых электродов, которые располагали на коже пациента в проекции простаты. Воздействовали током силой 35–40 мА в течение 120–180 мин. Напряжение тока между электродами составило 20 В. Через 3 мес оценивали эффективность лечения по значениям ПСА_{общ}, в среднем его снижение у больных группы низкого риска составило 48 %, в группах промежуточного и высокого риска – 37 и 35 % соответственно. Сообщается об улучшении качества мочеиспускания и качества жизни, подтвержденном при инструментальном обследовании и с помощью валидированных опросников.

Обсуждение

В последние годы в онкологической практике все большее внимание уделяют методам малоинвазивного лечения, основанным на применении различных физических факторов, к которым относится и метод электрохимического лизиса, также называемый электротерапией. Противоопухолевый эффект ЭХЛ реализуется в результате воздействия на опухоль постоянным низкоинтенсивным электрическим током, которое может приводить к большому разнообразию биохимических и физиологических реакций в клетках опухоли, вследствие чего нет единого мнения относительно механизма противоопухолевого действия метода.

Предложено несколько механизмов повреждающего действия низкоинтенсивного электрического тока, среди которых изменение рН тканей вокруг электродов и действие на клетки токсичных продуктов (соляной кислоты, щелочи), образующихся в результате реакции электролиза [6, 14, 20, 21, 34], индукция апоптоза [13, 16], изменение мембранного потенциала опухолевых клеток [32], стимуляция локального иммунного ответа [33]. На основании анализа работ, представленных в обзоре, механизм повреждающего действия постоянного электрического тока низкого напряжения, на наш взгляд, реализуется за счет изменения мембранного потенциала опухолевых клеток и процесса электролиза, что сопровождается изменением градиента рН тканей вокруг электродов. Это вызывает химические изменения в метаболизме опухоли и ее микроокружении. Электрические реакции и разрушение опухоли происходят в основном вблизи поверхности электродов. Реакция электролиза межклеточной воды сопровождается образованием ионов хлора, кислорода на аноде и гидроксида натрия и ионов водорода на катоде:



Ионы хлора (Cl^-), накапливающиеся вокруг

анода, соединяются с ионами водорода (H^+), образуя соляную кислоту (HCl). Ионы натрия (Na^+), образующиеся после электролиза, устремляются к катоду, где соединяются с ионами гидроксила (OH^-), образуя щелочь (NaOH). Образующиеся продукты электролиза (щелочь и соляная кислота) диффундируют в ткань опухоли лишь на незначительное расстояние от электродов и создают в тканях, окружающих анод, кислую среду (рН 1–2), а в тканях, окружающих катод, – щелочную среду (рН 10–11). Экстремальные значения рН вызывают денатурацию белков в клетках, в результате чего их структура разрушается и клетка погибает. Изменение рН в сочетании с выделяющимся газообразным хлором и свободными радикалами гидроксила приводят к развитию цитотоксических реакций и образованию токсических веществ в микроокружении опухоли, что индуцирует коагуляционный и колликативный некроз вокруг электродов. Преобладание коагуляционного некроза, являющегося специфическим признаком воздействия, – следствие ишемии, развивающейся из-за присутствия активных форм кислорода, индуцированных в опухоли электрохимическими реакциями [6, 10, 14, 20].

Повреждение клеток опухоли вследствие прямого цитотоксического действия постоянного электрического тока представляется нам не единственным механизмом, обеспечивающим эффект ЭХЛ. Многими авторами высказывалось предположение о возможности постоянного тока активировать локальный иммунный ответ и усиливать токсическое действие иммунных клеток [14, 33]. Данный процесс может быть реализован тем, что тромбоциты и лейкоциты имеют на внешней поверхности мембраны отрицательный заряд и осаждаются вокруг анода. При этом тромбоциты вызывают микротромбозы в капиллярах и других кровеносных сосудах тканей. Это дополнительно создает ишемию в тканях вокруг электродов и обеспечивает отсроченную гибель клеток опухоли [14, 16, 33].

Представленные исследования показывают разнообразие точек зрения в отношении оптимальных параметров воздействия. Сообщается об использовании различных величин силы тока, времени воздействия и величины заряда, определяющих эффективность метода. Очевидно, что в начале разработки метода применяли малые токи [11–14]. Последующие исследования проведены при больших значениях силы тока, позволив получить результаты, сопоставимые с первоначальными экспериментальными данными. Однако установлено, что воздействие током силой 40 мА не позволяет достичь полного разрушения опухолевой ткани, а токи силой >90 мА неоправданны. Анализ показывает, что воздействие током силой от 50 до 90 мА является наиболее оптимальным [29].

Другим показателем, определяющих эффективность электрохимического воздействия, является

количество электричества, прошедшее через единицу линейного размера опухоли за время воздействия, характеризующее количество продуктов химических реакций, образующихся на электродах. Y. Yen et al. в эксперименте *in vitro* определили, что разрушение опухолевых клеток вследствие ЭХЛ в значительной степени подчиняется I закону Фарадея, т.е. количество химических веществ, образующихся вследствие реакции электролиза, пропорционально количеству электричества, прошедшему через единицу линейного размера опухоли за время процедуры воздействия [12].

Количество электричества, прошедшее через единицу линейного размера опухоли за время воздействия, является мерой количества продуктов химических реакций, образующихся на электродах. Таким образом, число кулонов соответствует количеству продуктов реакции, образующихся у электродов во время лечения, но не описывает их распределение в опухоли [34]. Большее значение величины заряда определяет более выраженную деструкцию опухолевой ткани, поскольку объем разрушенной ткани укладывается в логарифмическую кривую «доза-эффект» [14, 15, 19]. В то же время увеличение объема некротизированной ткани должно осуществляться не путем увеличения дозы заряда, а введением в опухоль дополнительных электродов [19].

Время воздействия также относят к основным факторам, определяющим эффективность электрохимического воздействия, однако единого мнения на этот счет нет. Установлено, что при одинаковой величине приложенного заряда в 100 Кл деструкция опухоли была более эффективной при воздействии током меньшей силы (40–60 мА) и более длительным времени (2,0–2,5 ч), чем при воздействии током большей силы (100–150 мА) и более коротким временем (1,0–1,5 ч) [25]. Аналогичные результаты получены Y. Yen et al., по данным которых при одинаковой величине заряда 0,6 Кл на 1 мл клеточного субстрата (3 Кл в 5 мл клеточного субстрата) использование тока большей силы при меньшем времени воздействия сопровождалось лучшей выживаемостью опухолевых клеток [12]. Увеличение времени воздействия достоверно снижает риск рецидива [20]. В других работах показано, что длительность ЭХЛ напрямую зависит от размеров опухоли.

Следовательно, чем больше размер опухоли, тем более длительному воздействию она должна быть подвергнута [19, 29].

Обращает на себя внимание тот факт, что для поверхностно расположенных опухолей время воздействия было меньше [26, 27, 29], чем для висцеральных новообразований [25, 29, 39]. Как правило, для опухолей висцеральных органов среднее время воздействия составляло 30–40 мин [17, 25, 30, 35]. По нашему мнению, это объясняется различной буферной ёмкостью опухолей наружных и висцеральных локализаций, о чем ранее сообщил Y.H. Lao [35].

Для оптимального режима ЭХЛ необходимо учитывать число, расположение и конфигурацию электродов, что обеспечивает оптимальное распределение прикладываемого постоянного тока [14, 15, 34]. Предложены различные модели расположения электродов: анодно-катодная, когда все электроды, и анод и катод, располагают в опухоли [38]; анодная, когда анод располагают в центре опухоли, а катод – на ее периферии [10, 16]; катодная, когда катод располагают в центре опухоли, а анод – на ее периферии [39, 40]; пограничные, когда электроды располагают на границе опухоли и здоровой ткани [26]. Несмотря на то, что анодно-катодная схема расположения электродов показала свое преимущество [41], стандартизированная модель отсутствует. Это обстоятельство, на наш взгляд, объясняет разнообразие конфигураций используемых электродов, а, следовательно, и различия в получаемых результатах [16, 27]. Возможным решением представляется использование математического моделирования дозы, распределения электрического поля и плотности электрического тока в опухоли и окружающей ткани [34, 36, 37]. Существующие математические модели ЭХЛ в терапии опухолей применяются крайне редко и нуждаются в оптимизации.

Анализ проведенных исследований показывает, что интерес к применению ЭХЛ сохраняется на протяжении многих лет. Метод хорошо зарекомендовал себя для лечения пациентов с различными новообразованиями. Однако отсутствие проспективных клинических исследований с хорошей доказательной базой не позволяет применять ЭХЛ в широкой клинической практике. Представляется перспективным направлением дальнейшее изучение эффективности метода.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kirson E.D., Dbalý V., Tovarys F., Vymazal J., Soustiel J.F., Itzhaki A., Mordechovich D., Steinberg-Shapira S., Gurvich Z., Schneiderman R., Wasserman Y., Salzberg M., Ryffel B., Goldsher D., Dekel E., Palti Y. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104(24): 10152–7. doi: 10.1073/pnas.0702916104.
2. Koreckij T.D., Hill C., Azure L., Nguyen H., Kunz L.L., Azure A., Corey E., Lange P., Vessella R.L. Low dose, alternating electric current inhibits growth of prostate cancer. *Prostate*. 2010; 70(5): 529–39. doi: 10.1002/pros.21087.
3. Valerio M., Dickinson L., Ali A., Ramachandran N., Donaldson I., Freeman A., Ahmed H.U., Emberton M. A prospective development study

investigating focal irreversible electroporation in men with localised prostate cancer: Nanoknife Electroporation Ablation Trial (NEAT). *Contemp Clin Trials*. 2014 Sep; 39(1): 57–65. doi: 10.1016/j.cct.2014.07.006.

4. Rubinsky J., Onik G., Mikus P., Rubinsky B. Optimal parameters for the destruction of prostate cancer using irreversible electroporation. *J Urol*. 2008 Dec; 180(6): 2668–74. doi: 10.1016/j.juro.2008.08.003.

5. Finch J.G., Fosh B., Anthony A., Slimani E., Texter M., Berry D.P., Dennison A.R., Maddern G.J. Liver electrolysis: pH can reliably monitor the extent of hepatic ablation in pigs. *Clin Sci (Lond)*. 2002 Apr; 102(4): 389–95.

6. Vijn A.K. Electrochemical field effects in biological materials: electro-osmotic dewatering of cancerous tissue as the mechanistic proposal

for the electrochemical treatment of tumors. *J Mater Sci Mater Med.* 1999 Jul; 10(7): 419–23. doi: 10.1023/a:1008927114924.

7. *Martin F.H.* Electrolysis in gynaecology; with a report of three cases of fibroid tumour successfully treated by the method. *J Am Med Assoc.* 1886; 7: 61–68; 85–90.

8. *Humphrey C.E., Seal E.H.* Biophysical approach toward tumor regression in mice. *Science.* 1959; 130(3372): 388–90. doi: 10.1126/science.130.3372.388.

9. *Watson B.W.* The treatment of tumors with direct electric current. *Med Sci Res.* 1991; 19: 103–105.

10. *Nordestrom B.E.W.* Biologically Closed Electrical Circuits: Clinical, Experimental and Theoretical Evidence for an Additional Circulatory System, Nordic Medical Publications. Stockholm, 1983. 358 p.

11. *Schauble M.K., Habal M.B., Gullick H.D.* Inhibition of experimental tumor growth in hamsters by small direct currents. *Arch Pathol Lab Med.* 1977 Jun; 101(6): 294–7.

12. *Yen Y., Li J.R., Zhou B.S., Rojas F., Yu J., Chou C.K.* Electrochemical treatment of human KB cells in vitro. *Bioelectromagnetics.* 1999; 20(1): 34–41. doi: 10.1002/(sici)1521-186x(1999)20:1<34::aid-bem5>3.0.co;2-r.

13. *Kurokawa M., Sakagami H., Kokubu F., Noda H., Takeda M., Adachi M.* Induction of apoptotic cell death by direct-current treatment in human leukemic cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1997; 123(7): 370–6. doi: 10.1007/BF01240119.

14. *Nilsson E., von Euler H., Berendson J., Thörne A., Wersäll P., Näslund I., Lagerstedt A.S., Narfström K., Olsson J.M.* Electrochemical treatment of tumours. *Bioelectrochemistry.* 2000; 51(1): 1–11. doi: 10.1016/s0302-4598(99)00073-2.

15. *Von Euler H.* Electrochemical treatment of tumours. *Uppsala.* 2002. 32 p.

16. *von Euler H., Strähle K., Thörne A., Yongqing G.* Cell proliferation and apoptosis in rat mammary cancer after electrochemical treatment (EChT). *Bioelectrochemistry.* 2004; 62(1): 57–65. doi: 10.1016/j.bioelechem.2003.10.008.

17. *Wojcicki M., Kostyrka R., Kaczmarek B., Kordowski J., Romanowski M., Kaminski M., Klonek J., Zielinski S.* Electrochemical therapy in palliative treatment of malignant dysphagia: a pilot study. *Hepatogastroenterology.* 1999 Jan-Feb; 46(25): 278–84.

18. *Vogl T.J., Mayer H.P., Zangos S., Selby J.B.Jr., Ackermann H., Mayer F.B.* Prostate cancer: MR imaging-guided galvanotherapy—technical development and first clinical results. *Radiology.* 2007 Dec; 245(3): 895–902. doi: 10.1148/radiol.2453061623.

19. *Czymek R., Dinter D., Löffler S., Gebhard M., Laubert T., Lubinski A., Bruch H.P., Schmidt A.* Electrochemical treatment: An investigation of dose-response relationships using an isolated liver perfusion model. *Saudi J Gastroenterol.* 2011 Sep-Oct; 17(5): 335–42. doi: 10.4103/1319-3767.84491.

20. *Cury F.L., Bhindi B., Rocha J., Scarlata E., ElJurdi K., Ladouceur M., Beauregard S., Vijn A.K., Taguchi Y., Chevalier S.* Electrochemical red-ox therapy of prostate cancer in nude mice. *Bioelectrochemistry.* 2015 Aug; 104: 1–9. doi: 10.1016/j.bioelechem.2014.12.004.

21. *Gu Y.H., Yamashita T., Inoue T., Song J.H., Kang K.M.* Cellular and Molecular Level Mechanisms against Electrochemical Cancer Therapy. *J Pathol.* 2019 Apr 14; 2019: 3431674. doi: 10.1155/2019/3431674.

22. *Xin Y.L.* Organisation and spread of electrochemical therapy (ECT) in China. *Eur J Surg Suppl.* 1994; (574): 25–9.

23. *Xin Y.L.* The clinical advance in application of EChT within the past ten years. Preprints from the 2nd International Symposium on Electrochemical Treatment of Cancer. Beijing, 1998; 27–30 Sept: 81–92.

24. *Song Y., Li C., Li Y., Song Q., Chang B., Song L., Liu C., Wang T.* Electrochemical therapy in the treatment of malignant tumours on the body surface. *Eur J Surg Suppl.* 1994; (574): 41–3.

25. *Xin Y., Xue F., Ge B., Zhao F., Shi B., Zhang W.* Electrochemical treatment of lung cancer. *Bioelectromagnetics.* 1997; 18(1): 8–13.

26. *Li J.H., Xin Y.L., Zhang W., Liu J.T., Quan K.H.* Effect of electroacupuncture in treating patients with lingual hemangioma. *Chin J Integr Med.* 2006 Jun; 12(2): 146–9. doi: 10.1007/BF02857363.

27. *Li J.H., Xin Y.L.* Electrochemical therapy of tumors. *Oncothermia J.* 2013; 7: 133–144. doi: 10.1155/2013/858319.

28. *Борсуков А.В., Бельков А.В., Власов А.Н., Алибегов Р.А., Барчук О.Д., Соловьев В.И., Андреева О.В., Лемешко З.А., Момджян Б.К.* Электрохимический лизис единичных метастазов в печени: результаты двухлетнего клинического наблюдения 43 больных. *Анналы хирургической гепатологии.* 2005; 10(2): 21–29. [Borsukov A.V., Belkov A.V., Vlasov A.N., Alibegov R.A., Varchuk O.D., Solovjov V.I., Andreeva O.V., Lemeshko Z.A., Momdzhyan B.K. Electrochemical lyses of the liver solitary metastases: 2 years experience in 43 patients. *Annals of HPB Surgery.* 2005; 10(2): 21–29. (in Russian)].

29. *Борсуков А.В., Иванов Ю.В., Косова А.А., Андреева О.В., Амиров А.Х., Соловьев Н.А.* Первые результаты экспериментального электрохимического лизиса в хирургической эндокринологии. *Медицинский вестник МВД.* 2009; 3(40): 6–11. [Borsukov A., Ivanov Yu., Kosova A., Andreeva O., Amirov A., Solovjov N. First results of experimental lysis in surgical endocrinology. *MIA Medical Bulletin.* 2009; 3(40): 6–11. (in Russian)].

30. *Иванов Ю.В., Попов Д.В., Соловьев Н.А., Злобин А.И.* Первые результаты применения в эксперименте методики электрохимического лизиса в хирургической эндокринологии. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2010; 5 (2): 18–23. [Ivanov Yu.V., Popov D.V., Solov'ev N.A., Zlobin A.I. The first results of an electrochemical lysis technique in experiment in surgical endocrinology. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2010; 5 (2): 18–23. (in Russian)].

31. *Вельшер Л.З., Стаханов М.Л., Пушкарь Д.Ю., Горчак Ю.Ю., Анканова Е.В., Ишевский Г.Б., Фирсов К.А., Гайнединов С.М.* Применение метода электрохимического лизиса в лечении больных раком предстательной железы. *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2016; 4: 16–24. [Velsher L.Z., Stakhanov M.L., Pushkar D.Yu., Gorchak Yu.Yu., Anikanova E.V., Ishevsky G.B., Firsov K.A., Gainetdinov S.M. Application of the method of electrochemical lysis in the treatment of patients with prostate cancer. *Palliative Medicine and Rehabilitation.* 2016; 4: 16–24. (in Russian)].

32. *Kotnik T., Miklavcic D.* Theoretical evaluation of voltage inducement on internal membranes of biological cells exposed to electric fields. *Biophys J.* 2006 Jan 15; 90(2): 480–91. doi: 10.1529/biophysj.105.070771.

33. *Bergues L.C.* Electrotherapy: a therapeutic alternative to tumor treatment. *Rev Cuba Med.* 2003; 42(6) nov.-dic.

34. *Nilsson E., Berendson J., Fontes E.* Electrochemical treatment of tumours: asimplified mathematical model. *J Electroanal Chem.* 1999; 460: 88–99.

35. *Lao Y.H., Ge T.G., Zheng X.L., Zhang J.Z., Hua Y.W., Mao S.M., Feng X.* Electrochemical therapy for intermediate and advanced liver cancer: a report of 50 cases. *Eur J Surg Suppl.* 1994; (574): 51–3.

36. *Olaiz N., Maglietti F., Suárez C., Molina F.V., Miklavcic D., Mir L., Marshall G.* Electrochemical treatment of tumors using a one-probe two-electrode device. *Electrochimica Acta.* 2010; 55: 6010–4. doi:10.1016/j.electacta.2010.05.057.

37. *Soba A., Suarez C., M. Gonzalez M., Cabrales L., Pupo A., Reyes J., Tasse J.* Integrated analysis of the potential, electric field, temperature, pH and tissue damage generated by different electrode arrays in a tumor under electrochemical treatment. *Mathem Comput Simulation.* 2018; 146: 160–176. doi: 10.1016/j.matcom.2017.11.006.

38. *Ciria H.C., Quevedo M.S., Cabrales L.B., Bruzón R.P., Salas M.F., Pena O.G., González T.R., López D.S., Flores J.M.* Antitumor effectiveness of different amounts of electrical charge in Ehrlich and fibrosarcoma Sa-37 tumors. *BMC Cancer.* 2004 Nov 26; 4: 87. doi: 10.1186/1471-2407-4-87.

39. *Griffin D.T., Dodd N.J., Moore J.V., Pullan B.R., Taylor T.V.* The effects of low-level direct current therapy on a preclinical mammary carcinoma: tumour regression and systemic biochemical sequelae. *Br J Cancer.* 1994 May; 69(5): 875–8. doi: 10.1038/bjc.1994.169.

40. *Griffin D.T., Dodd N.J., Zhao S., Pullan B.R., Moore J.V.* Low-level direct electrical current therapy for hepatic metastases. I. Preclinical studies on normal liver. *Br J Cancer.* 1995 Jul; 72(1): 31–4. doi: 10.1038/bjc.1995.272.

41. *Chou C.K., McDougall J.A., Ahn C., Vora N.* Electrochemical treatment of mouse and rat fibrosarcomas with direct current. *Bioelectromagnetics.* 1997; 18(1): 14–24.

Поступила/Received 10.03.2020
Принята в печать/Accepted 25.12.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аниканова Екатерина Владимировна, врач онколог-уролог, ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», отделение онкологии (урологии) (г. Москва, Россия). E-mail: anikanova1801@gmail.com. SPIN-код: 6826-7877. AuthorID (РИНЦ): 856575. ORCID: 0000-0001-8524-129X.

Генс Гелена Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3867-9491. AuthorID (РИНЦ): 731350. Author ID (Scopus): 55378413900. ORCID: 0000-0001-8708-2712.

Колонтарев Константин Борисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (г. Москва, Россия). SPIN-код 2352-1103. AuthorID (РИНЦ): 711843. Author ID (Scopus): 24780767600. ORCID: 0000-0003-4511-5998.

Муслов Сергей Александрович, доктор биологических наук, кандидат физико-математических наук, профессор кафедры нормальной физиологии и медицинской физики, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7213-2852. AuthorID (РИНЦ): 185513. ORCID: 0000-0002-9752-6804.

ВКЛАД АВТОРОВ

Аниканова Екатерина Владимировна: разработка концепции научной работы, сбор и обработка материала, составление черновика рукописи.

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

Колонтарев Константин Борисович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Муслов Сергей Александрович: анализ научной работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina V. Anikanova, MD, Urology Department, Central Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine» (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8524-129X.

Gelena P. Guens, MD, DSc, Professor, Head of Oncology and Radiation Therapy Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 55378413900. ORCID: 0000-0001-8708-2712.

Konstantin B. Kolontarev, MD, DSc, Professor of Urology Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 24780767600. ORCID: 0000-0003-4511-5998.

Sergey A. Muslov, PhD, DSc, Professor, Department of Normal Physiology and Medical Physics, Moscow State Medical University named after A.I. Evdokimov (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9752-6804.

AUTHOR CONTRIBUTION

Ekaterina V. Anikanova: study conception, data analysis, drafting of the manuscript.

Gelena P. Guens: study conception, data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Konstantin B. Kolontarev: data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Sergey A. Muslov: study analysis.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Киреева Г.С., Губарева Е.А., Майдин М.А., Панченко А.В., Тындык М.Л., Федорос Е.И., Круглов С.С., Осетник В.К., Анисимов В.Н. Обзор исследований взаимосвязи циркадианных ритмов и канцерогенеза, выполненных на экспериментальных моделях. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 134–143. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-134-143

For citation: Kireeva G.S., Gubareva E.A., Maydin M.A., Panchenko A.V., Tyndyk M.L., Fedoros E.I., Kruglov S.S., Osetnik V.K., Anisimov V.N. Review of research on the relationship between circadian rhythms and carcinogenesis using animal models. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 134–143. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-134-143

ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ ВЗАИМОСВЯЗИ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ И КАНЦЕРОГЕНЕЗА, ВЫПОЛНЕННЫХ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ

Г.С. Киреева¹, Е.А. Губарева¹, М.А. Майдин¹, А.В. Панченко¹, М.Л. Тындык¹,
Е.И. Федорос¹, С.С. Круглов¹, В.К. Осетник², В.Н. Анисимов¹

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия¹
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

E-mail: galinakireyeva@mail.ru¹

ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия²
Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9²

Аннотация

Цель исследования – провести обзор экспериментальных исследований *in vivo*, посвященных изучению взаимосвязи и роли различных молекулярно-генетических компонентов системы циркадианных ритмов в процессе инициации и развития злокачественных новообразований. Интерес к исследованиям на животных моделях обусловлен тем, что, в отличие от клинических и эпидемиологических исследований по данному вопросу, на них возможно моделировать (в том числе на трансгенных моделях животных) различные изменения и нарушения в активности часовых генов и отслеживать результаты данных изменений. **Материал и методы.** В обзор включены данные исследований, выполненных за последние 10 лет на животных моделях, изучающих механизмы и эффекты нарушений в системе циркадианных ритмов в контексте формирования и развития опухолей. Источниками данных для обзора послужили базы данных Medline, Embase и Scopus. **Результаты.** Анализ литературы показал, что вмешательство в работу «биологических часов» путем изменений цикла освещенности, нарушения экспрессии часовых генов и других манипуляций является фактором, предрасполагающим к развитию опухолей. В опухолях различных типов экспрессия часовых генов зачастую рассогласована, причем неясно, на каком этапе их формирования это происходит. Помимо этого, само развитие опухолей нарушает циркадианный гомеостаз организма. Можно выделить три ключевых аспекта проводимых исследований, направленных на изучение роли циркадианных ритмов в развитии опухоли: нарушение циркадианных ритмов как канцерогенный фактор, нарушения в системе часовых генов в опухоли, нарушения в системе часовых генов всего организма, спровоцированные развитием опухоли. **Заключение.** Результаты исследований на животных моделях демонстрируют, что взаимосвязь между нарушением циркадианных ритмов и опухолевым процессом носит комплексный характер с не до конца изученной причинно-следственной связью. Поэтому перспектива направленной фармакологической коррективы циркадианных ритмов в клинической практике у онкологических пациентов в настоящее время не выглядит ближайшей.

Ключевые слова: циркадианные ритмы, часовые гены, экспериментальные модели, канцерогенез, BMAL1, CLOCK, PER, CRY.

REVIEW OF RESEARCH ON THE RELATIONSHIP BETWEEN CIRCADIAN RHYTHMS AND CARCINOGENESIS USING ANIMAL MODELS

G.S. Kireeva¹, E.A. Gubareva¹, M.A. Maydin¹, A.V. Panchenko¹, M.L. Tyndyk¹,
E.I. Fedoros¹, S.S. Kruglov¹, V.K. Osetnik², V.N. Anisimov¹

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health,
Saint-Petersburg, Russia¹

68, Leningradskaya Street, 197758, Pesochny, Saint-Petersburg, Russia. Email: galinakireyeva@mail.ru¹
Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia²

7–9, University embankment, 199034, Saint-Petersburg, Russia²

Abstract

Purpose of the study: to review in vivo studies on the relationship and role of various molecular genetic components of the circadian rhythm system in the initiation and development of malignant neoplasms. In contrast to clinical and epidemiological studies, animal models, including transgenic animal models, can model various changes and disturbances in the activity of clock genes and track the results of these changes. **Material and Methods.** The review includes data from studies carried out over the past 10 years in animal models, studying the mechanisms and effects of disturbances in the system of circadian rhythms related to the formation and development of tumors. The data sources for the review were the Medline, Embase and Scopus databases. **Results.** Analysis of the literature has shown that interference with the work of the «biological clock» by changing the light cycle, disrupting the expression of clock genes and other manipulations is a factor predisposing to the development of tumors. In tumors of various types, the expression of clock genes is often mismatched, and it is unclear at what stage of their formation this occurs. In addition, the development of tumors disrupts the circadian homeostasis of the body. There are three key areas of research aimed at studying the role of circadian rhythms in tumor development: disturbance of circadian rhythms as a carcinogenic factor, disturbances in the clock gene system in a tumor, disturbances in the clock gene system of the whole organism, provoked by tumor development. **Conclusion.** The results of studies on animal models demonstrate that the relationship between the disturbance of circadian rhythms and the tumor process is complex since the causal relationship has not yet been studied. In this regard, the prospect of targeted pharmacological correction of circadian rhythms in clinical practice in cancer patients does not seem to be the nearest one.

Key words: circadian rhythms, clock genes, experimental models, carcinogenesis, BMAL1, CLOCK, PER, CRY.

Введение

Активность большинства процессов, происходящих в организме, следует естественным ритмам. Те из них, длительность цикла которых составляет около 24 ч, получили название циркадианных (суточных) ритмов [1–3]. Во всех клетках есть молекулярные «часы», координированная работа которых поддерживает суточную ритмичность экспрессии генов, метаболизма и т.д. [1, 4]. У млекопитающих система циркадианных ритмов (ЦР) иерархически организована: центральный осциллятор (супрахиазматическое ядро), получая сигналы из внешней среды, регулирует работу периферических «часов», которые имеются во всех тканях и клетках и, в свою очередь, являются самоподдерживающейся системой в отсутствие внешних сигналов [5]. Свет является главным стимулом, синхронизирующим внутреннее время с внешней средой.

На молекулярном уровне 24-часовые циклы реализуются благодаря нескольким транскрипционно-трансляционным контурам обратной связи, которые включают часовые гены (ЧГ) и соответствующие

белки. Основные ЧГ входят в семейства *Bmal*, *Clock*, *Per*, *Cry* и кодируют транскрипционные факторы. Белки BMAL1 и CLOCK (или NPAS2), гетеродимеризуются и активируют транскрипцию генов, имеющих в промоторах специфическую последовательность ДНК из 6 нуклеотидов (E-box). Среди прочих CLOCK и BMAL1 запускают транскрипцию собственных же супрессоров – PER и CRY [6]. Таким образом формируется основной контур обратной связи. Деградация циркадианных репрессоров PER и CRY восстанавливает CLOCK-BMAL1-опосредованную транскрипцию [7]. В клетке есть несколько дополнительных регуляторных контуров, необходимых для более точной подстройки «часового механизма», которые включают RORα, REV-ERBa и другие транскрипционные факторы.

Гены, находящиеся под контролем «клеточных часов», регулируют процессы пролиферации, метаболизма, репликации и репарации ДНК, апоптоза [8]. Доказана связь между 10 ключевыми признаками рака (hallmarks of cancer, [9]) и часовыми

генами [10]. Некоторые исследователи предлагают добавить в список ключевых признаков рака выход из-под циркадианного контроля [11]. Связь между нарушениями ЦР и опухолевым процессом не является односторонней. Известно, что нарушение суточных ритмов способствует развитию опухолей. При этом в опухолях в принципе нарушается суточная координация экспрессии генов [12, 13]. Кроме этого, развитие опухоли оказывает системное негативное действие на организм, что включает нарушение некоторых ритмических показателей.

Целью исследования был анализ трех вышеперечисленных аспектов взаимосвязи между нарушением ритмов и развитием опухолей у экспериментальных животных.

Нарушение циркадианных ритмов как фактор, провоцирующий развитие опухолей

В 2010 г. МАИР официально признало сменную работу, вызывающую нарушение суточных ритмов, вероятным канцерогенным фактором (группа 2А) для человека [14]. Такое решение было вынесено на основании эпидемиологических и экспериментальных исследований на клеточных линиях и лабораторных животных. У людей, работающих в ночные смены, выявлено повышение риска рака молочной железы, простаты и пищеварительной системы [15, 16]. При этом в некоторых исследованиях не было подтверждено влияние сменной работы на развитие рака молочной железы [17]. В любом случае, сменная ночная работа негативным образом сказывается на суточных ритмах организма и циклах сна-бодрствования [18]. Кроме этого, у работающих в ночные смены выявлено снижение уровня синтеза и секреции мелатонина [19], что косвенно указывает на повышение риска развития опухолей.

На лабораторных животных показано, что нарушение светового режима, которое вызывает нарушение ЦР, негативно сказывается и на других физиологических функциях организма. К примеру, у мышей линии СВА/Н хронический джет-лаг вызывает сдвиг фазы экспрессии часовых генов в СХЯ и печени, активацию экспрессии *p53* и *c-Myc* и снижение экспрессии мелатонинового рецептора 1 и глюкокортикоидного рецептора [20]. У крыс LJO постоянное освещение или естественный режим освещения за Полярным кругом ускоряют старение, негативно влияют на метаболизм, уменьшают продолжительность жизни и увеличивают частоту спонтанных опухолей [21]. Нарушение ЦР, вызванное дисфункцией ЧГ, приводит к ускоренному старению и раннему проявлению различных патологических состояний. Мыши, мутантные по гену *Clock* (*Clock*^{Δ19/Δ19}), имеют фенотип, имитирующий нарушения обмена веществ, включая ожирение, гиперфагию, гиперлипидемию, гиперлептинемия, гипергликемию, гипoinsулинемию и стеатоз пече-

ни, нарушение цикла питания и снижение расхода энергии [22, 23]. Мыши, нокаутные по *Bmal1*, демонстрируют признаки преждевременного старения, включая раннюю смерть, метаболические нарушения, стерильность, артропатию и остеопороз, отсутствие некоторых типичных суточных ритмов, например в уровнях глюкозы и триглицеридов. Одновременное выключение генов *Per1* и *Per2* приводит к отсутствию суточных ритмов, неконтролируемой пролиферации остеобластов и в результате – к возраст-зависимому увеличению костной массы [23].

Многочисленные экспериментальные исследования подтверждают, что нарушение ЦР влияет на рост спонтанных, перевиваемых, химически индуцированных опухолей и ксенографтов у лабораторных животных (таблица). Показано, что в условиях постоянного освещения или хронического джет-лага наблюдается более быстрый рост химически индуцированных опухолей [24, 25], перевиваемых опухолей [26], опухолей-ксенографтов [27, 28] и опухолей у генетически модифицированных животных [29]. Нарушение суточных ритмов, вызванное выключением ЧГ, также способно влиять на канцерогенез. Показано, что делеция или мутация *Per2* и сама по себе, и в комбинации с делецией *Per1* во всех случаях увеличивает частоту образования опухолей при использовании различных моделей генетически или радиационно индуцированного канцерогенеза [29–33]. В то же время в нескольких исследованиях сообщается о различном влиянии выключения генов *Cry1* и *Cry2* на канцерогенез. В нескольких работах показано, что у двойных нокаутов по *Cry* повышена частота спонтанных опухолей печени, а также опухолей, вызванных гамма-облучением или индуцированных канцерогеном [30, 32, 34]. Кроме того, описано отсутствие влияния выключения генов *Cry1* и *Cry2* на канцерогенез [35]. Кроме того, у мышей, мутантных по *p53*, выключение генов *Cry1* и *Cry2* продлевает латентный период развития опухолей (преимущественно лимфом) и вследствие этого увеличивает продолжительность жизни [36]. Что касается гена *Clock*, мутация в обоих его копиях не влияет на частоту спонтанных и вызванных гамма-облучением опухолей [37]. Для гена *Bmal1* также не описано повышение уровня спонтанного канцерогенеза. Это может быть объяснено тем, что мыши с дисфункциональными *Bmal1* и *Clock* имеют сниженную продолжительность жизни и погибают от различных заболеваний, ассоциированных с возрастом [23, 37, 38]. При этом системное выключение гена *Bmal1* у мышей, мутантных по *K-ras* и *p53*, промотирует канцерогенез легкого, вызванный инъекцией вирусного вектора, экспрессирующего Cre-рекомбиназу [29]. Также сообщается, что тканеспецифичное выключение гена *Bmal1* в печени у мышей ведет к повышению частоты спонтанных гепатокарцином [32].

Таблица/Table

Экспериментальные исследования влияния нарушения циркадианных ритмов на канцерогенез
Experimental studies of circadian rhythms disruption stimulating carcinogenesis

Вид и линия животных/ Type and line of animals	Модель опухолевого роста/ Tumor growth model	Модель нарушения ЦР/ CR violation model	Влияние нарушения ЦР на канцерогенез/ Influence of CR violation on carcinogenesis	Авторы/ Authors
Мыши Balb/c/ Balb/c mice	Перевиваемая ОМЖ 4Т1/ Transplanted breast cancer 4T1	CL	↑ скорости роста опухолей/ ↑ the rate of tumor growth	Schwimmer et al., 2014 [27]
Мыши C57/ Mice C57	Перевиваемая меланома B16/ Transplantable melanoma B16	CL	↑ скорости роста опухолей и метастазирования/ ↑ the rate of tumor growth and metastasis	Otálora et al., 2008 [40]
Мыши FVB/N, трансгенные по HER2/neu/ HER2/neu transgenic FVB/N mice	Спонтанные ОМЖ/ Spontaneous breast tumors	CL	↑ множественности опухолей/ ↑ multiple tumors	Baturin et al., 2001 [39]
Мыши B6D2F(1)/ Mice B6D2F(1)	Перевиваемая остеосаркома Глазго/ Transplantable Glasgow osteosarcoma	CL Хронический джет-лаг/ Chronic jet lag	– ↑ скорости роста опухолей/ ↑ rate of tumor growth	Filipski et al., 2004 [26]
Мыши C57BL/6J, мутантные по p53/ C57BL/6J mice, p53 mutant	Спонтанные опухоли/ Spontaneous tumors	Per2 ^m	↑ частоты лимфом, сарком и опухолей печени/ ↑ frequency of lymphomas, sarcomas and liver tumors	Gu et al., 2012 [31]
Мыши C57BL/6J mice/ C57BL / 6J mice,	Спонтанные опухоли печени/ Spontaneous liver tumors	Per1 ^{-/-} ;Per2 ^{-/-} Cry1 ^{-/-} ;Cry2 ^{-/-} Bmal ^{-/-} в печени	↑ частоты гепатокарцином/ ↑ frequency of hepatocarcinomas	Kettner et al., 2016 [32]
Мыши C57BL/6/mice/ Mice C57BL/6/mice	Спонтанные опухоли; Сублетальное гамма-облучение/ Spontaneous tumors; Sublethal gamma irradiation	Bmal1 ^{+/-} , Cry1 ^{-/-} ;Cry2 ^{-/-} Per1 ^{-/-} ;Per2 ^{m/m} или Per2 ^{-/-}	↑ частоты спонтанных опухолей различных локализаций; ↑ частоты опухолей после гамма-облучения/ ↑ frequency of spontaneous tumors of various localizations; ↑ frequency of tumors after gamma irradiation	Fu et al., 2002; S. Lee et al., 2010 [30, 33]
Мыши C57BL/6J, мутантные по p53/ C57BL / 6J mice, p53 mutant	Спонтанные опухоли/ Spontaneous tumors	Cry1 ^{-/-} Cry2 ^{-/-}	↑ латентного периода развития опухолей/ ↑ latent period of tumor development	Ozturk et al., 2009 [36]
Мыши C57BL/6J/ Mice C57BL/6J	Спонтанные опухоли; Сублетальное гамма-облучение/ Spontaneous tumors; Sublethal gamma irradiation	Clock ^{m/m}	–	Antoch et al., 2008 [37]
Мыши FVB, мутантные по p53/ P53 mutant FVB mice	Спонтанные опухоли молочной железы/ Spontaneous breast tumors	Инверсия режима освещения еженедельно/ Light mode inversion weekly	↑ латентного периода развития опухолей/ ↑ latent period of tumor development	Dyck et al., 2015 [43]
Мыши C57BL/6J/ Mice C57BL/6J	Сублетальное гамма-облучение/ Sublethal gamma irradiation	Cry1 ^{-/-} Cry2 ^{-/-}	–	Gauger & Sancar, 2005 [35]

Окончание таблицы/End of Table

Мыши, мутантные по K-ras и p53/ K-ras and p53 mutant mice	Индукция опухолей легкого путем интра-трахеальной инъекции вирусного вектора, экспрессирующего/ Induction of lung tumors by intratracheal injection of a viral vector expressing recombinase	Джет-лаг/ Jet lag Выключение гена Per2 или Bmal1/ Switching off the Per2 or Bmal1 gene	↑ площади опухолей, ↑ злокачественности опухолей/ ↑ area of tumors, ↑ malignancy of tumors ↑ площади опухолей, ↑ злокачественности опухолей/ ↑ tumor size, ↑ malignancy of tumors	Papagiannakopoulos et al., 2016 [29]
Мыши C57BL/6/ Mice C57BL/6	Индукция опухолей печени ДЭНА/ Induction of liver tumors DENS	Cry1–/–Cry2–/–	↑ частоты гепато- и холангиокарцином/ ↑ frequency of hepato- and cholangiocarcinomas	Mteyrek et al., 2017 [34]
Мыши C57BL/6/ Mice C57BL/6	Перевиваемая меланома B16/ Transplantable melanoma B16	Per1–/–Per2–/–	нет влияния на рост опухолей; ↓ резистентности к ХТ/ no effect on tumor growth; ↓ resistance to chemotherapy	Dakup et al., 2017 [44]
Крысы-самки LIO/ Female rats LIO	Спонтанные опухоли различных локализаций/ Spontaneous tumors of various sites	CL, NL	↑ число крыс с опухолями при NL/ ↑ number of rats with tumors at NL	Vinogradova, 2012 [21]
Крысы-самцы LIO/ Male LIO rats	Спонтанные опухоли различных локализаций/ Spontaneous tumors of various sites	CL, NL	–	
Крысы Sprague-Dawley/ Rats Sprague-Dawley	Индукцированные ДМБА ОМЖ/ DENS-induced breast tumors	Пинеалэктомия Pinelectomy	↑ частоты опухолей/ ↑ tumor frequency	Tamarkin et al., 1981 [42]
Крысы/ Rats	Перевиваемая ОМЖ MCF-7/ Transplanted MCF-7 breast tumor	CL	↑ скорости роста опухолей, ↑ резистентности к ХТ/ ↑ rate of tumor growth, ↑ resistance to chemotherapy	Dauchy et al., 2014 [28]
Крысы/ Rats	Индукция опухолей печени ДЭНА/ Induction of liver tumor DENS	CL	↑ частоты и множественности опухолей/ ↑ frequency and multiple tumors	van den Heiligenberg et al., 1999 [24]

Примечание: CL – постоянное освещение, ДЭНА – диэтилнитрозамин.

Note: CL – constant lighting, DENS – diethylnitrosamine.

Отдельного упоминания заслуживают работы, посвященные изучению влияния мелатонина на опухолевый рост *in vivo* при нарушении ЦР. Такой экспериментальный дизайн использовался при исследовании спонтанных и перевиваемых опухолей молочной железы [27, 39] и перевиваемой меланомы [40] у мышей, спонтанных опухолей различной локализации [21], химически индуцированных опухолей молочной железы [41, 42] и толстой кишки [25], а также опухолей-ксенографтов [28] у крыс. В некоторых из них показано, что нарушение ЦР промотирует канцерогенез, а применение экзогенного мелатонина приводит к ингибированию опухолевого роста при сохранных и нарушенных циркадианных ритмах [27, 28, 41, 42]. Но в исследованиях, выполненных на мышах C57/Bl с пере-

вивной меланомой B16, и на мышках, трансгенных по HER2/neu, с множественными спонтанными опухолями молочной железы, результаты отличаются от вышеописанных [39, 40]. В обоих случаях авторы наблюдали стимуляцию опухолевого роста при постоянном освещении (LL). При этом введение мелатонина ингибировало канцерогенез только у животных, содержащихся при стандартном освещении (группы LD + мелатонин). Более того, В.В. Otálora et al. [40] наблюдали повышение скорости роста меланомы B16 у мышей группы LLMT по сравнению с LL. На основании оценки суточных ритмов температуры тела, которая проводилась с использованием подкожных датчиков, авторы сделали вывод, что при постоянном освещении у мышей сдвигается фаза суточных ритмов, и вве-

дение экзогенного мелатонина в вечерние часы приходится на «неправильную» фазу, что ведет к еще большему сбою «часов» в организме.

Таким образом, нарушение ЦР вследствие нарушения режима освещения или экспрессии ЧГ является фактором, способным промотировать опухолевый рост.

Разница в экспрессии ключевых часовых генов в опухолях и нормальных тканях

Если нарушение клеточных часов благоприятствует развитию опухолей, логично предположить, что в опухолях они не работают. Опубликовано множество работ, в которых описаны изменения экспрессии ЧГ в опухолях человека по сравнению с нормальными тканями. Однако вопрос о наличии или отсутствии ритма их экспрессии остается открытым. В последние годы разработан новый подход к анализу транскриптома, в основе которого лежит оценка корреляции уровня экспрессии генов между собой. Показано существенное снижение корреляции уровня экспрессии ключевых ЧГ в опухолевых тканях по сравнению с нормальными тканями [12, 13].

Проведен ряд экспериментальных работ по исследованию ритмов экспрессии ЧГ в опухолях. М. Sotak et al. [55] показано, что амплитуда ритма экспрессии *Per1*, *Per2*, *Rev-Erba* и *Dbp* снижена в опухолях кишечника у мышей, индуцированных 1,2-диметилдiazен 1-оксидом (азоксиметаном) по сравнению с нормальными тканями кишечника, а ритм *Bmal1* полностью отсутствует. S.A. Huisman et al. обнаружили в печеночных метастазах рака кишечника C26 у мышей ритмичную экспрессию *Cry1*, в то время как для *Rev-Erba* и *Bmal1* ритм отсутствовал [45]. В клетках меланомы B16 у мышей описаны ритмичные изменения экспрессии *Per1* и *Bmal1*, хотя в данном исследовании относительная экспрессия была значительно снижена в большинстве временных точек по сравнению с нормальной кожей, в том числе прилегающей к опухоли [46]. В другой работе в клетках меланомы B16 не выявлено ритмической экспрессии ЧГ, но показано, что они могут быть восстановлены при применении дексаметазона (препарата с хронобиотической активностью). Более того, введение дексаметазона в опухолевые узлы значительно снижало темп их роста [47].

Нарушения в системе ЧГ в опухоли могут происходить под влиянием экспрессии онкогенов, в частности *Мус*. Было показано, что эктопическая экспрессия *c-Myc* в синхронизированной культуре клеток остеосаркомы вызывает нарушение ритма экспрессии ЧГ [48]. В то же время существуют данные о сохранении ритмов в опухолевых клетках. Так, исследования на модели карциномы слизистой оболочки щеки, индуцированной диметилбензантраценом (ДМБА) у золотистых хомячков, показали ритмичность генов *Per1* и

Per2, а также некоторых генов, находящихся под контролем часовых (*Vegf*, *C-Myc*, *P53*, *Cyclin D1* и *Cdk1*), в опухолевых и предраковых тканях. По мере процесса малигнизации ритм *Per1*, *Per2* и *p53* ослабляется; отсутствие ритма было показано для *Ki67* и *CyclinB1* [49, 50]. Такие неоднозначные результаты могут объясняться различиями между моделями опухолей, использованными в исследованиях. Химически индуцированные аутохтонные опухоли кишечника и слизистой оболочки щеки являются медленно прогрессирующими и могут сохранять автономно или системно регулирующую ритмичность экспрессии ЧГ. В противоположность этому штаммы перевиваемых опухолей являются низкодифференцированными [45, 46].

Влияние опухолевого процесса на циркадианные ритмы во всем организме

Среди нарушений, ассоциированных с раком, у больных наблюдаются нарушения ЦР, к примеру, циклов сна-бодрствования и ритма секреции глюкокортикоидов [51, 52]. Более того, показана связь между нарушением ритма секреции кортизола и смертностью при раке яичников [52].

В ряде экспериментальных работ исследовалось влияние опухолевого процесса на ЦР организма. Так, у мышей с перевиваемой неметастатической опухолью молочной железы была выявлена фрагментация сна [53]. Описаны изменения экспрессии ЧГ в нормальных тканях мышей с опухолями. В работе L.V.M. de Assis et al. [46] сообщалось о том, что ритм *Per1* в СХЯ у мышей с меланомой B16 не изменялся, но экспрессия *Per1* во временной точке ZT 14 в печени животных с опухолью превышала таковую у нормальных животных, а в легких – была ниже. Также отмечалась потеря пика экспрессии *Bmal1* в СХЯ, печени и легких во временной точке ZT2. Н. Nojo et al. [54] показали, что перевивка карциномы молочной железы 4T1 животным вызывает существенные изменения в экспрессии ЧГ. Эти изменения выражались в снижении пиковых значений и некотором сдвиге фазы для *Rev-Erba*, *Bmal1* и *Per2*; при этом паттерн экспрессии *Clock* изменялся полностью.

Противоположные закономерности описаны в исследовании М. Sotak et al. [55], более выраженные пики экспрессии ЧГ были зафиксированы в печени мышей с опухолью кишечника, индуцированной азоксиметаном; при этом ритмы *Bmal1*, *Rev-Erba*, *Dbp* и *Weel* были смещены по фазе, но сохраняли амплитуду. Другие авторы также сообщают о смещении фазы в печени и легких мышей с опухолью [45].

В отличие от всех вышеупомянутых работ, S. Masri et al. [56] не обнаружили различий в ритме экспрессии основных часовых генов у мышей с аденокарциномой легкого и интактных животных. При этом в этой работе было показано влияние

опухолей легкого на суточные изменения транскриптома и метаболома в печени. У животных с опухолями наблюдали активацию провоспалительного сигнального каскада STAT3-Socs3 в печени, а также повышение уровня IL-6 в сыворотке крови. Также имеются сведения о перепрограммировании суточных изменений транскриптома в других тканях (печени, почек, легких и сердца) у мышей после перевивки клеток опухоли молочной железы [54].

Нарушение ритма пролиферации в нормальных тканях, ассоциированное с развитием опухолей, исследовано недостаточно широко. В разные годы опубликовано несколько работ, в которых показано снижение уровня пролиферации [57] или нарушение ритма пролиферации в тощей кишке [58, 59] мышей с опухолями. Также было показано негативное влияние опухолей на ритм пролиферации *pars intermedia* гипофиза [60]. Нарушение ритма экспрессии генов, пролиферации и других процессов в неопухолевых тканях может быть связано с повреждением ДНК, вызванным системным воспалительным ответом и оксидативным стрессом.

Заключение

Вмешательство в работу «биологических часов» путем изменений цикла освещенности, нарушения экспрессии ЧГ и других манипуляций являются фактором, предрасполагающим к развитию опухолей. В различных опухолях экспрессия ЧГ зачастую

рассогласована, причем неясно, на каком этапе их формирования это происходит. Помимо этого, само развитие опухолей нарушает циркадианный гомеостаз организма. Таким образом, взаимосвязь между нарушением ЦР и опухолевым процессом носит сложный характер. Нарушение ЦР организма при развитии опухолей, вероятно, может объяснить относительно скромные успехи хронохимиотерапии. Основная идея хронохимиотерапии – введение противоопухолевого препарата в такое время, когда он обладает наибольшей активностью и наименьшей токсичностью для здоровых тканей. В его основе лежит наличие суточных ритмов в работе систем репарации ДНК [61]. Но если в здоровых тканях изменяется динамика репарации и синтеза ДНК, клеточного деления и т. д., хронотерапия не будет эффективнее, чем стандартная терапия.

Существует ли возможность восстановить циркадианный гомеостаз, нарушенный опухолевым процессом? Ряд фармакологических препаратов, среди которых наиболее известен мелатонин, обладают свойством влиять на ЦР и клеточные «часы». В одной из работ нашего коллектива показано, что применение мелатонина у мышей с опухолями молочной железы стабилизировало суточную динамику пролиферации кишечного эпителия [59]. Вероятно, в ближайшие годы будут разработаны протоколы хронохимиотерапии, включающие препараты с хронобиотической активностью.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Masri S., Sassone-Corsi P. The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms. *Nat Med*. 2018 Dec; 24(12): 1795–1803. doi: 10.1038/s41591-018-0271-8.
- Bass J. Circadian topology of metabolism. *Nature*. 2012 Nov 15; 491(7424): 348–56. doi: 10.1038/nature11704.
- Albrecht U., Eichele G. The mammalian circadian clock. *Curr Opin Genet Dev*. 2003 Jun; 13(3): 271–7. doi: 10.1016/s0959-437x(03)00055-8.
- Partch C.L., Green C.B., Takahashi J.S. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol*. 2014 Feb; 24(2): 90–9. doi: 10.1016/j.tcb.2013.07.002.
- Welsh D.K., Takahashi J.S., Kay S.A. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annu Rev Physiol*. 2010; 72: 551–77. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135919.
- Trott A.J., Menet J.S. Regulation of circadian clock transcriptional output by CLOCK:BMAL1. *PLoS Genet*. 2018 Jan 4; 14(1): e1007156. doi: 10.1371/journal.pgen.1007156.
- Cox K.H., Takahashi J.S. Circadian clock genes and the transcriptional architecture of the clock mechanism. *J Mol Endocrinol*. 2019 Nov; 63(4): R93–R102. doi: 10.1530/JME-19-0153.
- Shostak A. Circadian Clock, Cell Division, and Cancer: From Molecules to Organism. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(4): 873. doi: 10.3390/ijms18040873.
- Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4; 144(5): 646–74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Sulli G., Lam M.T.Y., Panda S. Interplay between Circadian Clock and Cancer: New Frontiers for Cancer Treatment. *Trends Cancer*. 2019 Aug; 5(8): 475–494. doi: 10.1016/j.trecan.2019.07.002.
- El-Athman R., Relógio A. Escaping Circadian Regulation: An Emerging Hallmark of Cancer? *Cell Syst*. 2018; 6(3): 266–7. doi: 10.1016/j.cels.2018.03.006.
- Shilts J., Chen G., Hughey J.J. Evidence for widespread dysregulation of circadian clock progression in human cancer. *Peer J*. 2018 Jan 31; 6: e4327. doi: 10.7717/peerj.4327.
- Ye Y., Xiang Y., Ozguc F.M., Kim Y., Liu C.J., Park P.K., Hu Q., Diao L., Lou Y., Lin C., Guo A.Y., Zhou B., Wang L., Chen Z., Takahashi J.S., Mills G.B., Yoo S.H., Han L. The Genomic Landscape and Pharmacogenomic Interactions of Clock Genes in Cancer Chronotherapy. *Cell Syst*. 2018; 6(3): 314–28. doi: 10.1016/j.cels.2018.01.013.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Painting, firefighting, and shiftwork. *IARC Monogr Eval Carcinog risks to humans*. 2010; 98: 9–764.
- Liu W., Zhou Z., Dong D., Sun L., Zhang G. Sex Differences in the Association between Night Shift Work and the Risk of Cancers: A Meta-Analysis of 57 Articles. *Dis Markers*. 2018; 2018: 7925219. doi: 10.1155/2018/7925219.
- Gan Y., Li L., Zhang L., Yan S., Gao C., Hu S., Qiao Y., Tang S., Wang C., Lu Z. Association between shift work and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Carcinogenesis*. 2018 Feb 9; 39(2): 87–97. doi: 10.1093/carcin/bgx129.
- Travis R.C., Balkwill A., Fensom G.K., Appleby P.N., Reeves G.K., Wang X.S., Roddam A.W., Gathani T., Peto R., Green J., Key T.J., Beral V. Night Shift Work and Breast Cancer Incidence: Three Prospective Studies and Meta-analysis of Published Studies. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Oct 6; 108(12): djw169. doi: 10.1093/jnci/djw169.
- Boivin D.B., Boudreau P. Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. *Pathol Biol (Paris)*. 2014; 62(5): 292–301. doi: 10.1016/j.patbio.2014.08.001.
- Hunter C.M., Figueiro M.G. Measuring Light at Night and Melatonin Levels in Shift Workers: A Review of the Literature. *Biol Res Nurs*. 2017 Jul; 19(4): 365–374. doi: 10.1177/1099800417714069.
- Iwamoto A., Kawai M., Furuse M., Yasuo S. Effects of chronic jet lag on the central and peripheral circadian clocks in CBA/N mice. *Chronobiol Int*. 2014 Mar; 31(2): 189–98. doi: 10.3109/07420528.2013.837478.
- Виноградова И.А., Анисимов В.Н. Световой режим, препараты эпифиза, старение и продолжительность жизни. Lambert Academic Publishing. 2012. 444 p. [Vinogradova I.A., Anisimov V.N. Light regime, pineal gland preparations, aging and life expectancy. Lambert Academic Publishing. 2012. 444 p. (in Russian)].
- Turek F.W., Joshu C., Kohsaka A., Lin E., Ivanova G., McDearmon E., Laposky A., Losee-Olson S., Easton A., Jensen D.R., Eckel R.H., Takahashi J.S., Bass J. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science*. 2005 May 13; 308(5724): 1043–5. doi: 10.1126/science.1108750.
- Birky T.L., Bray M.S. Understanding circadian gene function: animal models of tissue-specific circadian disruption. *IUBMB Life*. 2014 Jan; 66(1): 34–41. doi: 10.1002/iub.1241.
- van den Heiligenberg S., Deprés-Brummer P., Barbason H., Clausen B., Reynes M., Lévi F. The tumor promoting effect of constant light

exposure on diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats. *Life Sci.* 1999; 64(26): 2523–34. doi: 10.1016/S0024-3205(99)00210-6.

25. Панченко А.В., Петрищев Н.Н., Кветной И.М., Анисимов В.Н. Канцерогенез в толстой кишке крыс в условиях различных режимов освещения. *Вопросы онкологии.* 2008; 54(3): 332–7. [Panchenko A.V., Petrishev N.N., Kvetnoi I.M., Anisimov V.N. Colon carcinogenesis in rat vs. variable light. *Problems in Oncology.* 2008; 54(3): 332–7. (in Russian)].
26. Filipski E., Delaunay F., King V.M., Wu M.W., Claustat B., Gréchez-Cassiau A., Guettier C., Hastings M.H., Francis L. Effects of chronic jet lag on tumor progression in mice. *Cancer Res.* 2004; 64(21): 7879–85. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0674.
27. Schwimmer H., Metzger A., Pilosof Y., Szyf M., Machnes Z.M., Fares F., Harel O., Haim A. Light at night and melatonin have opposite effects on breast cancer tumors in mice assessed by growth rates and global DNA methylation. *Chronobiol Int.* 2014 Feb; 31(1): 144–50. doi: 10.3109/07420528.2013.842925.
28. Dauchy R.T., Xiang S., Mao L., Brimer S., Wren M.A., Yuan L., Anbalagan M., Hauch A., Frasch T., Rowan B.G., Blask D.E., Hill S.M. Circadian and melatonin disruption by exposure to light at night drives intrinsic resistance to tamoxifen therapy in breast cancer. *Cancer Res.* 2014 Aug 1; 74(15): 4099–110. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3156.
29. Papagiannakopoulos T., Bauer M.R., Davidson S.M., Heimann M., Subbaraj L., Bhutkar A., Bartlebaugh J., Vander Heiden M.G., Jacks T. Circadian Rhythm Disruption Promotes Lung Tumorigenesis. *Cell Metab.* 2016 Aug 9; 24(2): 324–31. doi: 10.1016/j.cmet.2016.07.001.
30. Lee S., Donehower L.A., Herron A.J., Moore D.D., Fu L. Disrupting circadian homeostasis of sympathetic signaling promotes tumor development in mice. *PLoS One.* 2010 Jun 7; 5(6): e10995. doi: 10.1371/journal.pone.0010995.
31. Gu X., Xing L., Shi G., Liu Z., Wang X., Qu Z., Wu X., Dong Z., Gao X., Liu G., Yang L., Xu Y. The circadian mutation PER2(S662G) is linked to cell cycle progression and tumorigenesis. *Cell Death Differ.* 2012 Mar; 19(3): 397–405. doi: 10.1038/cdd.2011.103.
32. Kettner N.M., Voicu H., Finegold M.J., Coarfa C., Sreekumar A., Putluri N., Katchy C.A., Lee C., Moore D.D., Fu L. Circadian Homeostasis of Liver Metabolism Suppresses Hepatocarcinogenesis. *Cancer Cell.* 2016; 30(6): 909–924. doi: 10.1016/j.ccell.2016.10.007.
33. Fu L., Pelicano H., Liu J., Huang P., Lee C. The circadian gene Period2 plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo. *Cell.* 2002 Oct; 111(1): 41–50.
34. Mteyrek A., Filipski E., Guettier C., Oklejewicz M., van der Horst G.T., Okyar A., Lévi F. Critical cholangiocarcinogenesis control by cryptochrome clock genes. *Int J Cancer.* 2017 Jun 1; 140(11): 2473–2483. doi: 10.1002/ijc.30663.
35. Gauger M.A., Sancar A. Cryptochrome, circadian cycle, cell cycle checkpoints, and cancer. *Cancer Res.* 2005 Aug 1; 65(15): 6828–34. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1119.
36. Öztürk N., Lee J.H., Gaddameedhi S., Sancar A. Loss of cryptochrome reduces cancer risk in p53 mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106(8): 2841–6. doi: 10.1073/pnas.0813028106.
37. Antoch M.P., Gorbacheva V.Y., Vykhovanets O., Toshkov I.A., Kondratov R.V., Kondratova A.A., Lee C., Nikitin A.Y. Disruption of the circadian clock due to the Clock mutation has discrete effects on aging and carcinogenesis. *Cell Cycle.* 2008 May 1; 7(9): 1197–204. doi: 10.4161/cc.7.9.5886.
38. Kondratov R.V., Kondratova A.A., Gorbacheva V.Y., Vykhovanets O.V., Antoch M.P. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes Dev.* 2006 Jul 15; 20(14): 1868–73. doi: 10.1101/gad.1432206.
39. Baturin D.A., Alimova I.N., Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A., Provinciali M., Mancini R., Franceschi C. The effect of light regimen and melatonin on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice is related to a downregulation of HER-2/neu gene expression. *Neuro Endocrinol Lett.* 2001 Dec; 22(6): 441–7.
40. Otálora B.B., Madrid J.A., Alvarez N., Vicente V., Rol M.A. Effects of exogenous melatonin and circadian synchronization on tumor progression in melanoma-bearing C57BL6 mice. *J Pineal Res.* 2008 Apr; 44(3): 307–15. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00531.x.
41. Shah P.N., Mhatre M.C., Kothari L.S. Effect of melatonin on mammary carcinogenesis in intact and pinealectomized rats in varying photoperiods. *Cancer Res.* 1984 Aug; 44(8): 3403–7.
42. Tamarkin L., Cohen M., Roselle D., Reichert C., Lippman M., Chabner B. Melatonin inhibition and pinealectomy enhancement of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in the rat. *Cancer Res.* 1981 Nov; 41(1 Pt 1): 4432–6.
43. Van Dyck K.C., Rodenburg W., van Oostrom C.T., van Kerkhof L.W., Pennings J.L., Roenneberg T., van Steeg H., van der Horst G.T. Chronically Alternating Light Cycles Increase Breast Cancer Risk in Mice. *Curr Biol.* 2015 Jul 20; 25(14): 1932–7. doi: 10.1016/j.cub.2015.06.012.
44. Dakup P.P., Porter K.I., Little A.A., Gajula R.P., Zhang H., Skorniyakov E., Kemp M.G., Van Dongen H.P.A., Gaddameedhi S. The circadian clock regulates cisplatin-induced toxicity and tumor regression in melanoma mouse and human models. *Oncotarget.* 2018; 9(18): 14524–14538. doi: 10.18632/oncotarget.24539.
45. Huisman S.A., Oklejewicz M., Ahmadi A.R., Tamanini F., Ijzermans J.N., van der Horst G.T., de Bruin R.W. Colorectal liver metastases with a disrupted circadian rhythm phase shift the peripheral clock in liver and kidney. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1; 136(5): 1024–32. doi: 10.1002/ijc.29089.
46. de Assis L.V.M., Moraes M.N., Magalhães-Marques K.K., Kincker G.S., da Silveira Cruz-Machado S., Castrucci A.M.L. Non-Metastatic Cutaneous Melanoma Induces Chronodisruption in Central and Peripheral Circadian Clocks. *Int J Mol Sci.* 2018 Apr 3; 19(4): 1065. doi: 10.3390/ijms19041065.
47. Kiessling S., Beaulieu-Laroche L., Blum I.D., Landgraf D., Welsh D.K., Storch K.F., Labrecque N., Cermakian N. Enhancing circadian clock function in cancer cells inhibits tumor growth. *BMC Biol.* 2017 Feb 14; 15(1): 13. doi: 10.1186/s12915-017-0349-7.
48. Altman B.J., Hsieh A.L., Sengupta A., Krishnanaiah S.Y., Stine Z.E., Walton Z.E., Gouw A.M., Venkataraman A., Li B., Goraksha-Hicks P., Diskin S.J., Bellovin D.I., Simon M.C., Rathmell J.C., Lazar M.A., Maris J.M., Felsher D.W., Hogenesch J.B., Weljie A.M., Dang C.V. MYC Disrupts the Circadian Clock and Metabolism in Cancer Cells. *Cell Metab.* 2015 Dec 1; 22(6): 1009–19. doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.003.
49. Ye H., Yang K., Tan X.M., Fu X.J., Li H.X. Daily rhythm variations of the clock gene PER1 and cancer-related genes during various stages of carcinogenesis in a golden hamster model of buccal mucosa carcinoma. *Oncotargets Ther.* 2015; 8: 1419–26. doi: 10.2147/OTT.S83710.
50. Tan X.M., Ye H., Yang K., Chen D., Wang Q.Q., Tang H., Zhao N.B. Circadian variations of clock gene Per2 and cell cycle genes in different stages of carcinogenesis in golden hamster buccal mucosa. *Sci Rep.* 2015 May 7; 5: 9997. doi: 10.1038/srep09997.
51. Otte J.L., Carpenter J.S., Manchanda S., Rand K.L., Skaar T.C., Weaver M., Chernyak Y., Zhong X., Igega C., Landis C. Systematic review of sleep disorders in cancer patients: can the prevalence of sleep disorders be ascertained? *Cancer Med.* 2015 Feb; 4(2): 183–200. doi: 10.1002/cam4.356.
52. Schrepf A., Thaker P.H., Goodheart M.J., Bender D., Slavich G.M., Dahmouch L., Penedo F., DeGeest K., Mendez L., Lubaroff D.M., Cole S.W., Sood A.K., Lutgendorf S.K. Diurnal cortisol and survival in epithelial ovarian cancer. *Psychoneuroendocrinology.* 2015; 53: 256–67. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.01.010.
53. Borniger J.C., Walker Ii W.H., Surbhi, Emmer K.M., Zhang N., Zalenski A.A., Muscarella S.L., Fitzgerald J.A., Smith A.N., Braam C.J., TinKai T., Magalang U.J., Lustberg M.B., Nelson R.J., DeVries A.C. A Role for Hypocretin/Orexin in Metabolic and Sleep Abnormalities in a Mouse Model of Non-metastatic Breast Cancer. *Cell Metab.* 2018; 28(1): 118–129.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2018.04.021.
54. Hojo H., Enya S., Arai M., Suzuki Y., Nojiri T., Kangawa K., Koyama S., Kawaoka S. Remote reprogramming of hepatic circadian transcriptome by breast cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(21): 34128–40. doi: 10.18632/oncotarget.16699.
55. Soták M., Polidarová L., Ergang P., Sumová A., Pácha J. An association between clock genes and clock-controlled cell cycle genes in murine colorectal tumors. *Int J Cancer.* 2013 Mar 1; 132(5): 1032–41. doi: 10.1002/ijc.27760.
56. Masri S., Papagiannakopoulos T., Kinouchi K., Liu Y., Cervantes M., Baldi P., Jacks T., Sassone-Corsi P. Lung Adenocarcinoma Distally Rewires Hepatic Circadian Homeostasis. *Cell.* 2016 May 5; 165(4): 896–909. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.039.
57. Kovacs C.J., Evans M.J., Schenken L.L., Burholt D.R. Alterations in gastrointestinal steady-state kinetics associated with the growth of experimental tumours. *Cell Tissue Kinet.* 1981 May; 14(3): 241–50. doi: 10.1111/j.1365-2184.1981.tb00529.x.
58. Barbeito C.G., Albarenque S.M., Reyna J.C., Flamini M.A., Laube P.F., Badrán A.F. Mitotic activity of the duodenal crypt enterocytes in mice transplanted with EA21a mammary carcinoma. *Cell Biol Int.* 2002; 26(1): 123–5. doi: 10.1006/cbir.2001.0824.
59. Губарева Е.А., Майдин М.А., Тындык М.Л., Виноградова И.А., Панченко А.В. Суточные ритмы пролиферации в кишечном эпителии и опухолях молочной железы у HER-2/неу трансгенных мышей и мышей FVB/N дикого типа и их коррекция мелатонином. *Вопросы онкологии.* 2019; 65(1): 154–8. [Gubareva E.A., Maydin M.A., Tyndyk M.L., Vinogradova I.A., Panchenko A.V. Circadian rhythm of proliferation in intestinal epithelium and mammary tumors in HER-2/neu transgenic and FVB/N wild type mice; their correction with melatonin. *Problems in Oncology.* 2019; 65(1) 154–8. (in Russian)].
60. Surur J.M., Catalano V.A., Flamini M.A., Barbeito C.G. Effects of tumors on the daily mitotic activity of mouse pars intermedia. *Cell Biol Int.* 2005 Feb; 29(2): 173–5. doi: 10.1016/j.cellbi.2004.11.017.

61. Ashok Kumar P.V., Dakup P.P., Sarkar S., Modasia J.B., Motzner M.S., Gaddameedhi S. It's About Time: Advances in Understanding the Circadian Regulation of DNA Damage and Repair in Carcinogenesis

and Cancer Treatment Outcomes. Yale J Biol Med. 2019 Jun 27; 92(2): 305–316.

Поступила/Received 27.02.2020
Принята в печать/Accepted 27.05.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Киреева Галина Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научной лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: galinakireyeva@mail.ru. Researcher ID (WOS): H-6963-2016. Author ID (Scopus): 56184283000. ORCID: 0000-0002-4732-5895.

Губарева Екатерина Александровна, научный сотрудник лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 56909987000.

Майдин Михаил Александрович, научный сотрудник лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 56184141100.

Панченко Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий научной лабораторией канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Тындык Маргарита Леонидовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научной лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Федорос Елена Ивановна, кандидат сельскохозяйственных наук, старший научный сотрудник научной лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Круглов Степан Сергеевич, научный сотрудник лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Осетник Владислав Константинович, аспирант, ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия).

Анисимов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделом канцерогенеза и геронтологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Киреева Галина Сергеевна: общая координация работы над обзором, написание введения и заключения.

Губарева Екатерина Александровна: составление черновика рукописи.

Майдин Михаил Александрович: написание раздела обзора.

Панченко Андрей Владимирович: написание раздела обзора.

Тындык Маргарита Леонидовна: написание раздела обзора.

Федорос Елена Ивановна: литературный поиск и написание раздела обзора.

Круглов Степан Сергеевич: литературный поиск.

Осетник Владислав Константинович: литературный поиск.

Анисимов Владимир Николаевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-75-10017).

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHOR

Galina S. Kireeva, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: galinakireyeva@mail.ru. Researcher ID (WOS): H-6963-2016. Author ID: (Scopus): 56184283000. ORCID: 0000-0002-4732-5895.

Ekaterina A. Gubareva, Researcher, Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia). AuthorID (Scopus): 56909987000.

Mikhail A. Maydin, Researcher, Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia). AuthorID (Scopus): 56184141100.

Andrey V. Panchenko, MD, PhD, Head of Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia).

Margarita L. Tyndyk, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia).

Elena I. Fedoros, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia).

Stepan S. Kruglov, Researcher, Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia).

Vladislav K. Osetnik, Postgraduate, Saint-Petersburg University (Saint-Petersburg, Russia).

Vladimir N. Anisimov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Head of the Department of Carcinogenesis and Gerontology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Galina S. Kireeva: coordination of the review, writing the introduction and conclusion.

Ekaterina A. Gubareva: drafting of the manuscript.

Mikhail A. Maydin: writing of the manuscript.

Andrey V. Panchenko: writing of the manuscript.

Margarita L. Tyndyk: writing of the manuscript.

Elena I. Fedoros: literature review, writing of the manuscript.

Stepan S. Kruglov: literature review.

Vladislav K. Osetnik: literature review.

Vladimir N. Anisimov: critical revision of manuscript for important intellectual content.

Funding

The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 18-75-10017).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-144-150
УДК: 616.5-006.81.04-076

Для цитирования: *Артемьева А.С., Семилетова Ю.В.* Сложности морфологической диагностики меланоцитарных образований кожи (клинический случай). Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 144–150. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-144-150

For citation: *Artemyeva A.S., Semiletova Yu.V.* Difficulties in morphological diagnosis of melanocytic lesions: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 144–150. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-144-150

СЛОЖНОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ КОЖИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

А.С. Артемьева¹, Ю.В. Семилетова²

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург, Россия¹

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68. E-mail: ssemiletov@mail.ru¹

Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова,

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия²

Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 154²

Аннотация

Актуальность. В структуре онкологической заболеваемости населения России злокачественные новообразования кожи занимают лидирующее место, в то время как на долю меланомы приходится всего 1,8 %. Меланома – редкая, но агрессивная опухоль. Ранняя диагностика и адекватный своевременный подход к лечению данной патологии – ключ к высоким показателям общей и безрецидивной выживаемости. Однако в реальности действия клинициста-онколога напрямую зависят от правильности патоморфологического заключения. Опыт и знания именно патоморфолога являются определяющими в дальнейшей судьбе пациента. Дифференциальная диагностика меланоцитарных образований кожи представляет собой сложную задачу даже для опытного патолога в ряде случаев, особенно в пограничных ситуациях. **Описание клинического случая.** Представлен опыт лечения пациентки 36 лет с подозрением на меланому. Пациентка обратилась с жалобами на наличие пигментного образования на коже туловища. В онкодиспансере по месту жительства выполнено хирургическое удаление данного образования с отступом около 1 см. При гистологическом заключении диагностирована меланома. При пересмотре в другом онкологическом учреждении федерального уровня, не специализирующегося на лечении пациентов с опухолями кожи, меланома подтверждена, но изменена толщина опухоли на меньшую. Однако при пересмотре в федеральном онкологическом учреждении, профильном по лечению больных меланомой кожи, диагноз меланомы не подтвержден, диагностирован невус. В статье подробно рассмотрены причины ошибочной диагностики злокачественного новообразования с указанием этапности дифференциальной диагностики. **Заключение.** На примере данного клинического случая продемонстрированы неоднородность клинического мышления, необходимость референсного анализа пограничных меланоцитарных образований кожи в условиях специализированных учреждений в руках опытного патолога с необходимой специальной подготовкой. Описаны объективные сложности в патоморфологической диагностике, которые дополнительно могут быть усугублены отсутствием критически важной клинико-инструментальной информации, артефактами на этапе эксцизии или биопсии, этапе макроскопического исследования и вырезки, ориентации фрагментов при заливке в парафиновый блок.

Ключевые слова: меланома, диагностика, патоморфология, иммуногистохимия.

DIFFICULTIES IN MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF MELANOCYTIC LESIONS: A CASE REPORT

A.S. Artemyeva¹, Yu.V. Semiletova²

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia¹

68, Leningradskaya Street, 197758, St. Petersburg, Russia. E-mail: ssemiletov@mail.ru¹

N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia²
154, Fontanka River Embankment, 199034, Russia, St. Petersburg²

Abstract

Introduction. Skin cancer is one of the most common malignancies, however melanoma accounts for only 1.8 % of all skin cancers. Melanoma is rare but aggressive tumor. Early detection and appropriate treatment of the tumor are critical and result in improved overall and recurrence-free survival rates. Histopathological reporting plays a critical role in guiding the surgical oncologist's treatment plan for melanocytic lesions. The experience and knowledge of the pathomorphologist are decisive in the future fate of the patient. **Case description.** We report a case of a 36-year-old female patient who presented with a pigmented lesion on the skin of the trunk. In the regional cancer center at her place of residence, she underwent surgical removal of this lesion with a surgical margin of about 1 cm. The histological diagnosis was reported as melanoma. Diagnosis of melanoma was also confirmed in another medical center that did not specialize in the treatment of patients with skin tumors, but the tumor thickness was changed to a smaller one. However, in the federal cancer center that specialized in the treatment of patients with skin melanoma, the diagnosis of melanoma was not confirmed. The patient was diagnosed with nevus. The paper discusses in detail the reasons for the erroneous diagnosis of a malignant neoplasm, indicating the stages of differential diagnosis. **Conclusion.** This clinical case demonstrates that a reference analysis of borderline melanocytic lesions under conditions of specialized cancer centers with experienced pathologists is required. We have described objective difficulties in pathomorphological diagnosis, which can additionally be aggravated by the absence of important clinical and instrumental information, artifacts during excision biopsy, macroscopic examination, and orientation of tissue fragments in the embedding paraffin block.

Key words: melanoma, diagnostics, pathomorphology, immunohistochemistry.

Актуальность

В структуре онкологической заболеваемости злокачественные опухоли кожи занимают ведущее место. При этом на долю меланомы приходится всего 1,8 %. В 2018 г. в Российской Федерации меланомой кожи заболело 11 392 человека [1]. В 2018 г. от меланомы кожи (МК) в России умерло 1 757 мужчин и 1 956 женщин, грубый показатель смертности (оба пола) составил 2,53 на 100 000 населения [1].

Согласно клиническим рекомендациям 2019 г. [2], а они совпадают с рекомендациями NCCN, для определения тактики лечения больных меланомой кожи целесообразно выполнение на первом этапе эксцизионной биопсии пигментного образования кожи с отступом не более 0,5 см. Если диагноз меланомы подтверждается, то в дальнейшем выполняется широкая резекция рубца с соответствующим толщине первичной опухоли отступом в сроки 4–8 нед. В случае если меланома имеет толщину >0,8 мм, выполняется биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ). Считается, что риск метастазов в регионарные лимфоузлы минимален, если меланома тонкая, меньше 0,8 мм, в этом случае вероятность поражения лимфатических узлов менее 10 %. Поэтому толщина МК является не только прогностически значимой величиной, но

и определяющей дальнейшую лечебную тактику. Также согласно как Российским, так и мировым клиническим рекомендациям, в гистологическом заключении по первичной опухоли должно быть отражено: определение максимальной толщины опухоли в мм (по Бреслоу); определение уровня инвазии по Кларку; указание о наличии или отсутствии изъязвления первичной опухоли; определение митотического индекса (количество митозов на 1 мм²) при толщине опухоли до 1 мм включительно; наличие транзиторных или сателлитных метастазов; нейротропизм; десмоплазия; оценка краев резекции на наличие опухолевых клеток, выраженность интратуморальной лимфоидной инфильтрации.

Меланома – достаточно редкая, но агрессивная опухоль. Ранняя диагностика и адекватное своевременное лечение МК – ключ к высоким показателям общей и безрецидивной выживаемости. Однако в реальности действия клинициста-онколога напрямую зависят от правильности патоморфологического заключения, соответственно, опыт и знания патоморфолога являются определяющими в дальнейшей судьбе пациента. В ряде случаев дифференциальная диагностика меланокитарных образований кожи представляет собой сложную задачу даже для опытного патолога, особенно в

пограничных ситуациях. Классификация ВОЗ опухолей кожи постулирует этапный патогенез меланоцитарных образований и выделяет в пределах биологического континуума помимо крайних проявлений невус – доброкачественный клональный процесс и меланому – злокачественную агрессивную опухоль. Кроме того, выделяют целый ряд промежуточных с точки зрения морфологических характеристик и клинического течения категорий (диспластический невус, меланоцитарная опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом – MELTUMP, поверхностная атипическая меланоцитарная пролиферация неясного значения – SAMPUS, меланоцитома и т.п.) [3]. В большом количестве случаев диагноз меланомы, поставленный не в профильном онкологическом учреждении, при дальнейшем пересмотре не подтверждается. В связи с этим мы решили рассмотреть данный клинический случай.

Пациентка Ф., 36 лет, в ноябре 2019 г. обратилась в клинический областной диспансер по месту жительства (учреждение второго уровня) с жалобами на наличие множественных пигментных образований на коже туловища и конечностей. Со слов пациентки, она часто загорает и в последнее время отметила медленный рост некоторых невусов. При осмотре выявлено образование на коже спины, подозрительное на меланому. В амбулаторных условиях 21.11.19 онкологом выполнена эксцизионная биопсия с отступом 1 см при диаметре образования – 5 мм. Из гистологического заключения: «Эпителиоидноклеточная пигментная меланома на фоне существующего невуса, с инвазией по Кларку 2, слабой лимфоидной инфильтрацией по краю, толщиной 2 мм, митогенная – 1 митоз на мм², без лимфоваскулярной инвазии, периневрального роста, опухолевых эмболов в сосудах не обнаружено». Рекомендовано наблюдение в связи с допустимым по клиническим стандартам отступом при иссечении.

Далее пациентка самостоятельно обратилась в специализированное федеральное учреждение III

уровня. При пересмотре гистологического материала патоморфологом центра сделано следующее заключение: «В готовом препарате на фоне дермального невуса неизъязвленная малопигментная эпителиоидноклеточная меланома, с инвазией по Кларку 3, лимфоидная инфильтрация отсутствует, толщиной опухоли по Бреслоу 0,5 мм, 1 митоз на 1 мм², края резекции интактны».

В связи с наличием противоречивых заключений, пациентка направляет материал на пересмотр в лаборатории г. Москвы и «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург), где выполняется повторный анализ двумя независимыми патологами, специализирующимися на патологии кожи. При патоморфологическом и иммуногистохимическом исследованиях диагностирован смешанный меланоцитарный невус с признаками врожденного. Края резекции интактны.

На обзорном увеличении образование в виде плоской папулы или бляшки диаметром около 3,5 мм с четкими контурами, симметричное (рис. 1). Распределение пигмента равномерное в пределах компартмента (меланоцитарное образование может быть разделено на отделы – горизонтальные уровни: эпидермальный, юнкциональный – на границе эпидермиса и дермы, дермальный (по слоям дермы при достаточной толщине образования)): пигмент сосредоточен преимущественно в эпидермальной и юнкциональной частях образования, наблюдается равномерное уменьшение его количества к донным отделам в дерме. Не наблюдается распространения интраэпидермального компонента за пределы дермального компонента, так называемый симптом «плеча», нередко встречающийся в меланомах, отсутствует.

Детальный анализ архитектурных характеристик данного образования показал, что оно состоит из довольно крупных, но в целом сходного размера гнезд (при оценке размера и формы гнезд необходимо принимать во внимание ориентацию фрагментов кожи), состоящих из укрупненных, но монотонных меланоцитов с хорошо выражен-

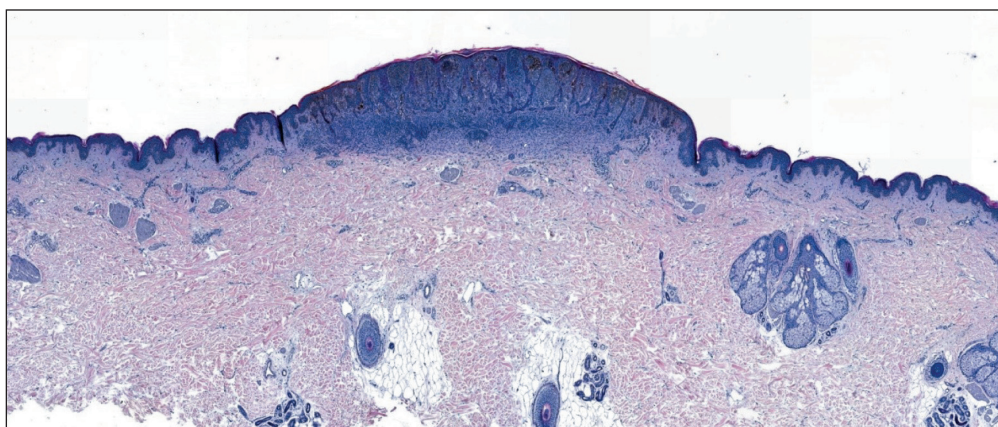


Рис. 1. Микрофото. Образование кожи. Обзорное увеличение. Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 1. Microphoto. Skin lesion. Panoramic magnification. Hematoxylin and Eosin staining

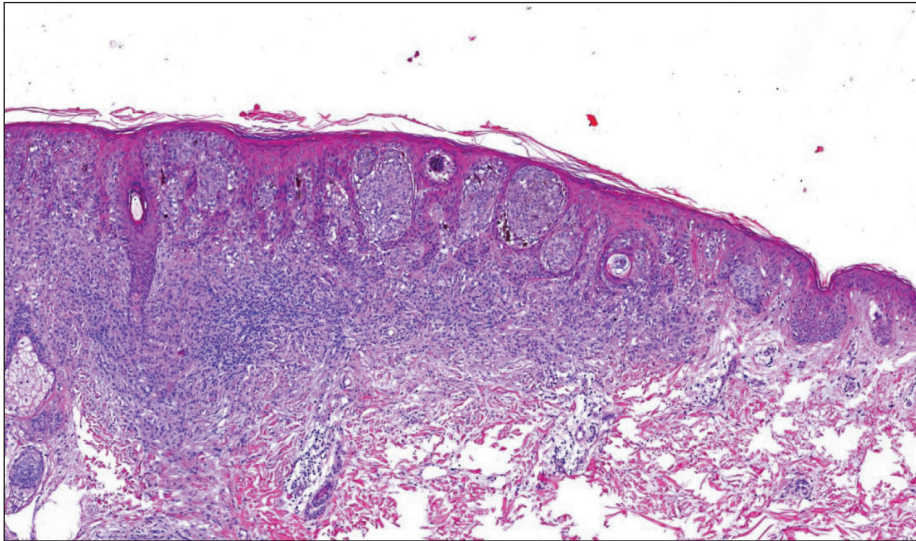


Рис. 2. Микрофото. Признаки созревания: уменьшение размеров гнезд и размера меланоцитов от поверхностных отделов образования к глубоким. Распространение невусных клеток вдоль структур придатков кожи, что характерно для врожденных невусов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 2. Microphoto. Signs of maturation: a decrease in the sizes of nests and melanocytes from the superficial to deep parts of the lesion. The spread of nevus cells along the structures of skin appendages, which is characteristic of congenital nevi. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$

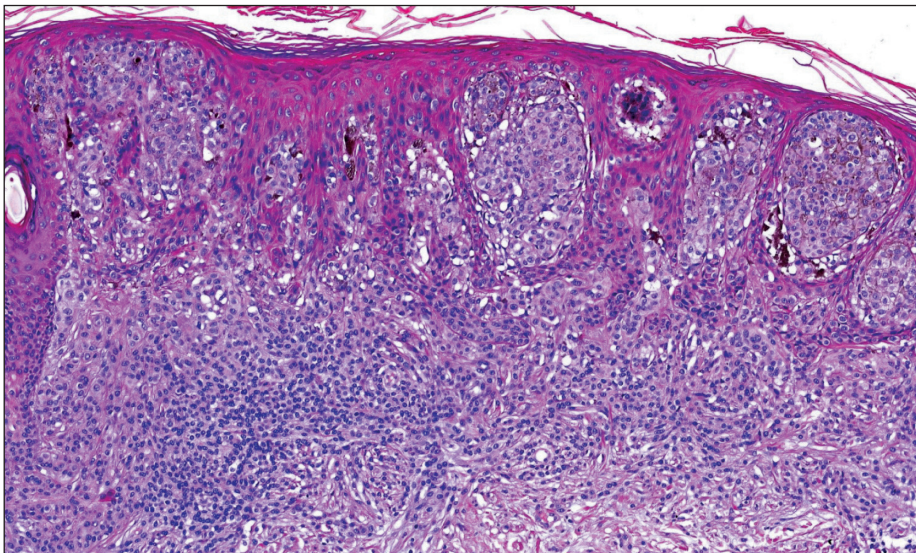


Рис. 3. Микрофото. Цитологическая монотония, уменьшение размера клеток и ядер клеток от поверхностных отделов образования к глубоким. Отсутствие митозов в меланоцитах. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 3. Microphoto. Cytological monotony, a decrease in the size of cells and cell nuclei from the superficial to deep parts of the lesion. Lack of mitosis in melanocytes. The hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

ной светло-эозинофильной цитоплазмой (рис. 2). Размер гнезд уменьшается от центра образования к его краям и от поверхностных отделов к глубоким, где они распадаются на отдельные клетки, в том числе с признаками нейротизации. Лентигинозного компонента нет, образование латерально оканчивается гнездами небольшого размера. Также отсутствует педжетоидное распространение в эпидермисе, часть крупных гнезд располагается довольно высоко, что создает впечатление поглощения ими эпидермиса (*consumption*), что встречается при меланомах. Однако отсутствие клеточной атипии и полиморфизма, в целом высокая архитектурная упорядоченность свидетельствуют в пользу доброкачественной природы образования.

В пределах образования митозов в меланоцитарных клетках не выявлено (рис. 3). Индекс Ki67 в среднем составил на всю площадь образования менее 1 %, окрашенные клетки выявлялись только в эпидермальном компоненте. При оценке

цитологической атипии действующая классификация ВОЗ рекомендует помимо субъективной качественной оценки использовать также и полуколичественную, сравнивая размер ядра меланоцита в пределах образования с ядром нормального покоящегося базального кератиноцита. Если воспользоваться этой рекомендацией, то в данном образовании размеры ядер самых крупных эпидермальных и юнкциональных меланоцитов соответствуют 1–1,5 размерам ядра базального кератиноцита, при этом отсутствует гиперхроматизация, хроматин распределен равномерно в пределах ядер, в части клеток визуализируются плохо различимые мелкие базофильные ядрышки. Вариабельность размеров ядер в пределах каждого из компартментов образования (в эпидермальном, юнкциональном и в дермальном на разных уровнях) минимальна. Описанные изменения в совокупности не позволяют (в соответствии с критериями) отнести образование даже к дисплазии низкой степени [3].

В данном клиническом случае помимо принципиального расхождения заключений в отношении потенциала злокачественности данного меланоцитарного образования кожи, обращает на себя внимание вариабельность оценки в разных учреждениях как толщины образования, так и уровня его расположения в слоях дермы (по Кларку). Вероятно, это связано в первую очередь с завышенной оценкой более крупных меланоцитов в поверхностных отделах образования, формирующих довольно крупные гнезда как атипичных, поглощающих эпидермис, и последующей оценкой толщины этой части образования в качестве толщины «меланомы». Вариабельность же в оценке толщины может быть дополнительно обусловлена субъективным выбором среза, в котором она измерялась. В серийных срезах с парафинового блока внешний вид образования и его структурных элементов может варьировать в довольно широких пределах. Низкая сходимость в оценке уровня инвазии по Кларку связана с отсутствием константных анатомических границ между слоями дермы и неточностью определения границы между уровнями.

Вышесказанное обнажает целый ряд объективных сложностей в данной области патологии, которые обусловлены нечеткостью и низкой воспроизводимостью ряда диагностических критериев и необходимостью специализированной подготовки патолога в данной области.

При дифференциальной диагностике меланоцитарных образований кожи патологу необходимо оценить целый ряд архитектурных критериев: размер, четкость контура, симметричность образования (относительно вертикальной оси: симметричность силуэта в целом, отдельно симметричность эпидермального компонента и дермального компонента, симметричность распределения пигмента и воспалительного инфильтрата); равномерность/симметричность распределения структурных элементов (отдельных меланоцитов в эпидермисе, гнезд меланоцитов в юнкциональной зоне и дерме); признаки созревания (уменьшение размера гнезд меланоцитов и самих меланоцитов по направлению от поверхностных отделов образования к глубоким); вариабельность размера гнезд меланоцитов в пределах уровня (на уровне эпидермиса, на юнкциональном уровне, в разных слоях дермы); равномерность расположения гнезд и/или меланоцитов в эпидермисе, расстояние между ними, наличие или отсутствие сливающихся гнезд и гнезд, ориентированных параллельно поверхности эпидермиса; наличие педжетоидного распространения в эпидермисе; наличие дискретизации меланоцитов (дискретное расположение клеток в пределах ядра в результате потери межклеточной адгезии) в пределах гнезд; вовлечение придатков кожи. Также необходимо оценить клеточные характеристики меланоцитов (степень выраженности цитоплазмы; размеры, форма, характер хроматина

ядра, наличие ядрышка) и степень их атипичности. При наличии четких воспроизводимых критериев оценки диагностика меланоцитарных образований не представляла бы столь большой сложности [4].

Но помимо оценки критерия патологу необходимо учесть его вес в контексте остальных морфологических характеристик, а также модифицирующих факторов, которыми являются: возраст (эпидемиология и структура заболеваемости различными по степени злокачественности меланоцитарными образованиями зависят от возраста, периода активного роста), гормональный статус (беременность, прием гормональных препаратов), локализация (аногенитальная зона, млечные линии, область крупных суставов, пупочная область и т. п.). В связи с этим морфологическая диагностика меланоцитарных образований на уровне «первого впечатления» или узнавания (импрессионизм) неэффективна, особенно в неоднозначных и пограничных случаях, она требует скрупулезной последовательной оценки и взвешивания каждого из параметров с учетом всех имеющихся данных. Такая ситуация приводит к необходимости углубленной специализации, корреляции с клиническими и инструментальными данными, что возможно осуществить в условиях специализированных учреждений.

Роль иммуногистохимического исследования в дифференциальной диагностике меланоцитарных образований кожи ограничена, так как на сегодняшний день нет маркеров, патогномоничных для меланомы. Большинство иммуногистохимических маркеров оцениваются с точки зрения локализации экспрессии и ее распределения в пределах образования в разных его частях. Так, одним из часто используемых маркеров является НМВ-45, экспрессия которого в меланоцитарных невусах ограничена эпидермальным и юнкциональным отделами образования. Меланомы нередко диффузно экспрессируют НМВ-45 на всю толщину образования (отсутствует градиент окрашивания), но могут мозаично или тотально терять экспрессию этого меланоцитарного маркера, что и ограничивает его использование в ситуациях дифференциальной диагностики образований разного потенциала злокачественного течения. В определенной степени полезным может быть использование Ki67, который также оценивается в разных отделах образования, и уменьшение доли позитивных клеток от поверхностных отделов образования к глубоким является дополнительным признаком, свидетельствующим о сохранении созревания. Но оценка нередко затруднена за счет воспалительного инфильтрата.

Кроме того, для дифференциального диагноза различных меланоцитарных образований используют белок-регулятор клеточного цикла p16, что обусловлено частыми молекулярными нарушениями, приводящими к потере функции

гена, кодирующего данный белок, в патогенезе меланомы. Однако значение данного маркера также ограничено, особенно если он используется один. Позитивным окрашиванием рекомендуется считать наличие ядерной, а не только цитоплазматической экспрессии, для меланом характерна гомогенная потеря экспрессии данного белка, некоторые исследователи предлагают учитывать и субклональную/очаговую потерю. В любом случае интерпретация результатов окрашивания p16 должна зависеть от морфологического контекста и результатов окрашивания другими маркерами (IHC expression of p16 in melanocytic lesions) [5].

Как и во многих других локализациях, комбинированное использование панели маркеров дает более обнадеживающие результаты, так, одним из вариантов может служить комбинация Ki67, HMB-45 и p16 (Ap16-Ki67-HMB45 IHC scoring system as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma) [6].

Также в меланоме значительно чаще обнаруживается гиперэкспрессия еще одного регулятора клеточного цикла cyclinD1 по сравнению с меланоцитарными невусами. Что позволяет использовать его в качестве самостоятельного маркера, но может повысить уверенность в диагнозе, при использовании в панели маркеров (Expression of c-Kit, p-ERK and cyclinD1 in malignant melanoma: an IHC study and analysis of prognostic value) [7].

В обсуждаемом случае, помимо Ki67 были использованы антитела к HMB-45 (экспрессия ограничена поверхностными отделами образо-

вания), p16 (мозаичное окрашивание) и cyclinD1 (единичные слабо позитивные меланоциты в пределах образования). Результаты иммуногистохимического окрашивания также свидетельствуют в пользу невуса.

Выводы

На примере данного клинического случая продемонстрированы неоднородность клинического мышления, необходимость референсного анализа пограничных меланоцитарных образований кожи в условиях специализированных учреждений в руках опытного патолога с необходимой специальной подготовкой. Описаны объективные сложности патоморфологической диагностики, которые дополнительно могут быть усугублены отсутствием критически важной клиническо-инструментальной информации (о точной локализации образования, гормональном статусе пациента, дерматоскопических находках), артефактами на этапе эксцизии или биопсии (термические артефакты, раздавливание, неадекватная фиксация в недостаточном объеме 10 % формалина в контейнере малого объема с деформацией лоскута), этапе макроскопического исследования и вырезки, ориентации фрагментов при заливке в парафиновый блок. Информированность о влиянии каждого специалиста, вовлеченного в процесс диагностики и лечения таких пациентов, на результат морфологического исследования, которое, в свою очередь, определяет во многом судьбу пациента, позволит избежать устранимых проблем.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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, 2019. 250 p. (in Russian)].
2. Носов Д.А., Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Гладков О.А., Попов А.М., Харкевич Г.Ю. Практические рекомендации RUSSCO. Злокачественные опухоли: 2019; 3s2 (Том 9): 498–506. [Nosov D.A., Alekseev B.Ya., Volkova M.I., Gladkov O.A., Popov A.M., Kharkevich G.Yu. Practical Recommendations from RUSSCO. Malignant Tumors: 2019; 3s2 (Vol. 9): 498–506. (in Russian)].
3. WHO. Classification of skin tumours. IARC, Lyon, 2018.
4. Massi G., LeBoit P.E. Histological diagnosis of nevi and melanoma. Second Edition. Springer, 2014. 752 p.

5. Koh S.S., Cassarino D.S. Immunohistochemical expression of p16 in melanocytic lesions: an updated review and meta-analysis. Arch Pathol Lab Med. 2018; 142(7): 815–828.

6. Uguen A., Talagas M., Costa S., Duigou S., Bouvier S., De Braekeler M., Marcorrelles P. Ap16-Ki-67-HMB45 immunohistochemistry scoring system as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. Diagn Pathol. 2015 Oct 26; 10: 195. doi: 10.1186/s13000-015-0431-9.

7. Oba J., Nakahara T., Abe T., Hagihara A., Moroi Y., Furue M. Expression of c-Kit, p-ERK and cyclin D1 in malignant melanoma: an immunohistochemical study and analysis of prognostic value. J Dermatol Sci. 2011 May; 62(2): 116–23. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.02.011.

Поступила/Received 15.01.21
Принята в печать/Accepted 10.02.21

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Артёмьева Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: ssemiletov@mail.ru.

Семилетова Юлия Вадимовна, кандидат медицинских наук, врач-онколог онкологического отделения Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Артёмьева Анна Сергеевна: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, составление черновика рукописи.

Семилетова Юлия Вадимовна: анализ научной работы, критический пересмотр рукописи 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

Anna S. Artemyeva, MD PhD, Head of the Pathological Department, Head of the Scientific Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov of the Ministry of Health of the Russian Federation (St. Petersburg, Russia). E-mail: ssemiletov@mail.ru.

Yulia V. Semiletova, MD, PhD, Oncologist of the Oncology Department of the University clinic, St. Petersburg State University (St. Petersburg, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Anna S. Artemyeva: study conception, data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Yulia V. Semiletova: study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Григорьевская З.В., Доколин Р.М., Терещенко И.В., Соболевский В.А., Дмитриева Н.В., Винникова В.Д., Вершинская В.А., Петухова И.Н., Багирова Н.С. Инфекционные осложнения после реконструктивных оперативных вмешательств у больных раком молочной железы. Описание клинического случая. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 151–157. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-151-157

For citation: Grigoryevskaya Z.V., Dokolin R.M., Tereshchenko I.V., Sobolevsky V.A., Dmitrieva N.V., Vinnikova V.D., Vershinskaya V.A., Petukhova I.N., Bagirova N.S. Infectious complications after reconstructive surgeries in breast cancer patients: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 151–157. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-151-157

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

З.В. Григорьевская¹, Р.М. Доколин¹, И.В. Терещенко¹, В.А. Соболевский¹,
Н.В. Дмитриева¹, В.Д. Винникова², В.А. Вершинская², И.Н. Петухова¹,
Н.С. Багирова¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: zlatadoc@list.ru¹

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России», г. Москва, Россия²

Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1²

Аннотация

Актуальность. В настоящее время в мире нет единого мнения в отношении тактики ведения пациенток с раком молочной железы с имплант-ассоциированными инфекциями. В одних исследованиях однозначно рекомендованы их удаление и хирургическая санация с последующей антибактериальной терапией, в других – отдается предпочтение длительной антимикробной терапии (не менее 1 мес), при этом эффективность консервативного подхода достигает 36–73 %. **Клинический случай.** Пациентке 43 лет, страдающей BRCA1-положительным раком правой молочной железы T2N0M0 (инвазивная карцинома неспецифического типа G3, ER – 8, PgR – 0, Her-2/Neu – 0, Ki67 (%) – менее 20 %), были выполнены радикальная кожесохранная мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией имплантом и профилактическая подкожная мастэктомия слева с одномоментной реконструкцией имплантом. На 21-е сут после операции развилась инфекция в области импланта левой молочной железы. **Результаты.** Пациентке эмпирически была назначена терапия цефепимом. При микробиологическом исследовании пунктата был выявлен возбудитель инфекции – метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA) в количестве 1×10^5 КОЕ/мл. К терапии был добавлен даптомицин 6 мг/кг/сут. Через 8 нед пациентка была переведена на пероральный моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сут, который получала еще 3 нед. На фоне лечения был получен полный эффект. Больная без признаков инфекции в течение 3 лет. **Заключение.** Длительная этиотропная антибактериальная терапия с использованием даптомицина с переходом на пероральный моксифлоксацин позволила получить стойкий клинический эффект и своевременно провести адъювантное противоопухолевое лечение.

Ключевые слова: рак молочной железы, кожесохранная мастэктомия с реконструкцией, имплант-ассоциированная инфекция, метициллин-резистентный золотистый стафилококк, антибактериальная терапия, даптомицин, моксифлоксацин.

INFECTIOUS COMPLICATIONS AFTER RECONSTRUCTIVE SURGERIES IN BREAST CANCER PATIENTS: A CASE REPORT

Z.V. Grigoryevskaya¹, R.M. Dokolin¹, I.V. Tereshchenko¹, V.A. Sobolevsky¹,
N.V. Dmitrieva¹, V.D. Vinnikova², V.A. Vershinskaya², I.N. Petukhova¹,
N.S. Bagirova¹

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

24, Kashirskoye shosse, 115478, Moscow, Russia. E-mail: zlatadoc@list.ru¹

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia²

20/1, Delegatskaya Street, 127473, Russia²

Abstract

Introduction. Currently, there is no global consensus regarding the management of breast cancer patients with implant-associated infections. Some studies clearly recommend their removal and surgical debridement with consecutive antimicrobial treatment, while others prefer long-term antibacterial therapy (at least 1 month) with the effectiveness of such conservative approach of 36–73 %. **Case description.** A 43-year-old patient suffering from BRCA1-positive right breast cancer T2N0M0 (invasive carcinoma of non-specific type G3, ER – 8, PgR – 0, Her-2/Neu – 0, Ki67 (%) – less than 20 %), underwent radical skin-preserving mastectomy on the right with simultaneous implant reconstruction and preventive subcutaneous mastectomy on the left with simultaneous implant reconstruction. Peri-implant infection in the left breast was observed on the 21st day after surgery. **Results.** The patient received empirical therapy with cefepim. Microbiological examination of the punctate revealed the causative agent of infection – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (1×10^5 CFU/ml). Daptomycin 6 mg/kg/day was added to therapy. After 8 weeks, the patient received oral moxifloxacin 400 once daily, for another 3 weeks. A complete response was achieved. The patient has no signs of infection for 3 years. **Conclusion.** Long-term etiotropic antibacterial therapy with daptomycin followed by oral moxifloxacin resulted in a stable clinical effect.

Key words: breast cancer, skin-saving mastectomy with reconstruction, implant-associated infection, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, antibacterial therapy, daptomycin, moxifloxacin.

Введение

Рак молочной железы занимает лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости у женщин (21,1 %) [1, 2]. Оперативные вмешательства в объеме радикальной мастэктомии зачастую приводят к необратимым психологическим проблемам, социальной дезадаптации. Решением проблемы является выполнение реконструктивных оперативных вмешательств, однако риск инфекционных осложнений в этом случае выше такового при обычных операциях по поводу рака молочной железы [3–7]. В настоящий момент в мире не существует единого мнения в отношении тактики ведения пациентов с инфицированными имплантами (эндопротезами). В одних исследованиях однозначно рекомендованы их удаление и хирургическая санация с последующей антибактериальной терапией, в других – отдается предпочтение консервативному лечению [8–10]. В этом случае показана длительная антибактериальная терапия (не менее 1 мес), а эффективность консервативного подхода составляет 36–73 % [10].

Клиническое наблюдение

Представляем клиническое наблюдение удачного консервативного лечения инфекции области импланта у 43-летней больной раком молочной

железы. Из анамнеза: в апреле 2017 г. пациентка самостоятельно обнаружила у себя узловое образование в правой молочной железе. В онкологическом диспансере по месту жительства выполнена core-биопсия этого образования. Гистологически – инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа G3. Заключение иммуногистохимического исследования – ER – 8, PgR – 0, Her-2/Neu – 0, Ki67 – менее 20 %.

При осмотре в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ выявлено, что кожа, соски, ареолы обеих молочных желез не изменены, в ткани правой молочной железы, в верхне-наружном квадранте пальпируется плотное узловое образование с нечеткими контурами, неправильной формы, безболезненное, размерами 2,5×2,5 см, кожа над ним не изменена (рис. 1). В ткани левой молочной железы узловые образования не пальпируются. В правой аксиллярной области пальпируется 1 лимфоузел до 0,8 см в диаметре, плотный, смещаемый, безболезненный. Над- и подключичные лимфоузлы справа и слева не пальпируются.

При маммографии: правая молочная железа не деформирована, кожа в верхнем квадранте втянута, сосок и ареола не изменены, IV тип плотности ткани молочной железы (более 75 % фиброзно-железистой ткани). На границе верхних квадрантов (передний отдел) определяется

гиперденсное образование неправильной формы со скрытым контуром. Размеры образования составляют 2,5×2,1 см. При УЗИ молочных желез справа визуализируется гипоехогенное образование с тяжистым контуром размером 2,0×1,7 см и единичными сосудами. Злокачественных кальцинатов нет. Левая молочная железа – не деформирована. Кожа, сосок и ареола не изменены. IV тип плотности ткани молочной железы (более 75 % фиброзно-железистой ткани). Образований в ткани левой молочной железы не выявлено. Злокачественных кальцинатов нет. В регионарных зонах, в правой аксиллярной области визуализируются лимфоузлы с широким гипоехогенным ободком до 0,9 см. В правой подключичной области – лимфоузлы до 0,7 см (гиперплазия?). В других регионарных зонах патологически измененные лимфоузлы не визуализируются. Изменения в правой молочной железе по шкале BI-RADS соответствуют категории BI-RADS 6. По данным УЗИ брюшной полости и малого таза, рентгенографии легких, скенирования костей скелета признаков диссеминации опухолевого процесса не выявлено.

Установлен диагноз: Рак правой молочной железы T2N0M0 IIa стадии. Кроме того, при молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация в гене BRCA-1. На консилиуме с заведующим отделением пластической хирургии решено выполнить хирургическое лечение в объеме радикальной кожносохранной мастэктомии справа с одномоментной реконструкцией имплантом «Polytech (REF 20736-315)» 315 ml и торакодорзальным лоскутом с кожной площадкой, а также в связи с данными молекулярно-генетического исследования целесообразно выполнить профилактическую подкожную мастэктомию слева с реконструкцией имплантом «Polytech (REF 20736-315)» 315 ml.



Рис. 1. Пациентка в процессе обследования (до оперативного вмешательства)
Fig. 1. Before surgery

Поскольку оперативное вмешательство относилось к категории «чистых», проводилась стандартная антибиотикопрофилактика ампициллином/сульбактамом. Послеоперационный период протекал гладко, и в первые 3 нед после вмешательства осложнений не отмечалось. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением, швы сняты на 14-е сут (рис. 2).

После выписки рекомендована адъювантная химиотерапия по схеме: доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м² внутривенно капельно каждые 3 нед – 3 курса; паклитаксел 175 мг/м² внутривенно капельно (в течение 3 ч) каждые 3 нед – 3 курса. В дальнейшем рекомендована эндокринотерапия тамоксифеном 20 мг в сут ежедневно в течение 2 лет с последующим переходом на длительный прием ингибиторов ароматазы.

На 21-е сут после операции появились жалобы на лихорадку до 38,4 °С, озноб, болезненность левой молочной железы. При осмотре левая молочная железа отечна, гиперемирована (рис. 3), резко болезненна при пальпации. Область послеоперационного шва после профилактической мастэктомии без явных признаков воспаления. При УЗИ отмечался слой жидкости вокруг импланта до 3 см, воспалительная инфильтрация ткани железы. При пункции получено 140 мл мутного воспалительного экссудата, который отправлен на микробиологическое исследование.

Пациентке незамедлительно была начата эмпирическая антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия – цефепимом в дозе 2 г 2 раза в день внутривенно струйно в комбинации с метронидазолом 500 мг 3 раза в день внутривенно капельно. Каждый день больную осматривал лечащий врач и каждые 2 сут осуществлялись пункции зоны воспалительной инфильтрации.

Через 3 сут получены результаты микробиологического исследования (рис. 4). В посеве пун-



Рис. 2. Пациентка на 14-е сут послеоперационного периода
Fig. 2. 14 days after surgery



Рис. 3. Пациентка на 21-е сут послеоперационного периода. Инфекция в области импланта в левой молочной железе
Fig. 3. 21 days after surgery. Implant-associated infection of the left breast

тата выявлен рост метициллин-резистентного золотистого стафилококка (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) в количестве 1×10^5 КОЕ (диагностический тип). Идентификация микроорганизма и определение чувствительности к антибиотикам производились с помощью масс-спектрометра *Maldi-Tof* (*Brucker*, Германия) и автоматического анализатора *MicroScan WalkAway* (США). Оценка результатов чувствительности микроорганизмов к антибиотикам производилась согласно стандартам *EUCAST* (таблица).

На фоне проводимого лечения цефепимом и метронидазолом состояние несколько улучшилось: не отмечалось ознобов в вечернее время, наблюдалась тенденция к снижению гипертермии, однако сохранялась субфебрильная температура в вечернее время. Учитывая данные антибиотикограммы, решено добавить к проводимой терапии даптомицин в дозе 6 мг/кг в сут. Метронидазол отменен. Через 3 сут после дополнительного назначения даптомицина отмечена выраженная положительная динамика в виде полной нормализации температуры, уменьшения отека железы и болевого синдрома. С целью сохранения импланта решено продолжить данную терапию в течение 2 мес. Длительность терапии определялась характером инфекции, наличием импланта и необходимостью проведения противоопухолевого лечения. Каждые 3 сут больная осматривалась лечащим врачом. Каждые 4–5 дней выполнялся общий и биохимический анализы крови. Каждые 2 нед проводили УЗИ молочных желез. На фоне лечения изменялся характер экссудата: он становился более светлым и прозрачным, а объем пунктата постепенно уменьшался.

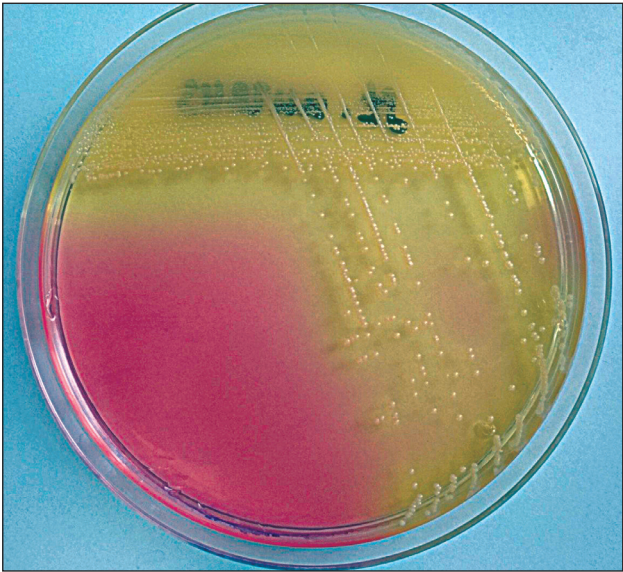


Рис. 4. Колонии *Staphylococcus aureus* на маннит-солевом агаре. Ферментация маннита с изменением цвета среды вокруг колоний с бледно-розового на желтый цвет характерна для золотистого стафилококка

Figure 4. *Staphylococcus aureus* colonies on mannitol salt agar. Fermentation of mannitol changing the color of the medium around the colonies from pale pink to yellow is characteristic of *Staphylococcus aureus*

Таблица/Table

Чувствительность штамма метициллин-резистентного стафилококка (MRSA) к антибиотикам
The susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain (MRSA) to antimicrobials

Антибиотик	<i>Staphylococcus aureus</i>
Амоксициллин/ клавулановая кислота	R≤4/2
Ампициллин/сульбактам	R≤8/4
Ванкомицин	S 1
Гентамицин	S≤1
Даптомицин	S 0,5
Клиндамицин	S≤0,25
Левифлоксацин	S≤0,5
Линезолид	S 2
Моксифлоксацин	S≤0,5
Оксациллин	R>2
Рифампицин	S≤1
Цефокситин, скрининг	MRS>4
Тетрациклин	S≤1
Триметоприм/сульфаметоксазол	S≤0,5/9,5
Хинупристин/далфопристин	S≤0,25
Цефазолин	R 16
Ципрофлоксан	S≤1
Эритромицин	S≤0,25

Примечание: *Staphylococcus aureus* 1×10^5 КОЕ/мл. Результат микробиологического исследования – рост есть.
Note: *Staphylococcus aureus* 1×10^5 CFU/ml. Microbiological study shows the tumor growth.



Рис. 5. Пациентка через 2 мес от начала терапии даптомицином и цефепимом

Fig. 5. 2 months before starting daptomycin and cefepime therapy

Через 2 мес от начала антибиотикотерапии клинически отмечена выраженная положительная динамика. При осмотре молочных желез признаков инфекции нет (рис. 5). Общие и биохимические анализы крови без особенностей. При УЗИ не выявлено признаков воспалительной инфильтрации в области реконструированных молочных желез и ранее описанной области воспаления. Побочных эффектов проводимой терапии не отмечалось. Тем не менее в связи с наличием имплантов (факторы риска инфекции) и высоким риском рецидива инфекции принято решение продолжить антибактериальную терапию. Однако сочли целесообразным провести деэскалацию терапии в виде отмены парентеральной терапии даптомицином и цефепимом с переходом на пероральный прием моксифлоксацина 400 мг 1 раз в сут в течение 3 нед. Больная осматривалась еженедельно с оценкой общего и биохимического анализов крови.

Спустя 3 нед случай повторно обсужден на консилиуме. Пациентка чувствовала себя хорошо, не отмечалось признаков инфекции в области реконструированных молочных желез и побочных эффектов лечения. Решено отменить антибактериальную терапию и рекомендовать плановое на-

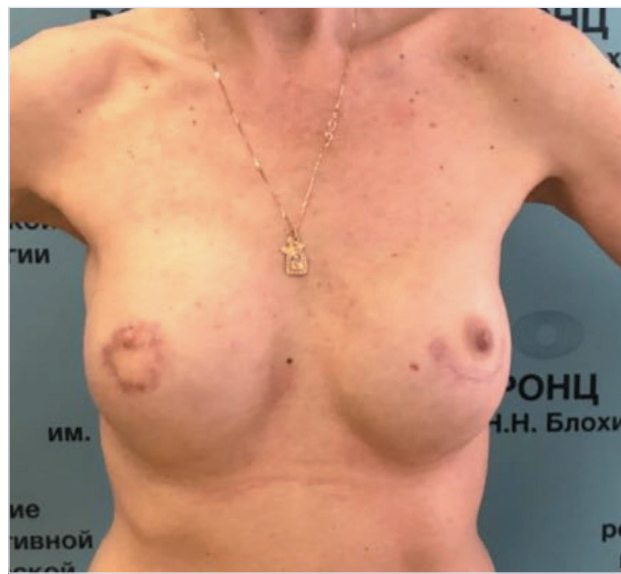


Рис. 6. Пациентка спустя 3 года после проведенного лечения по поводу имплант-ассоциированной инфекции левой молочной железы

Fig. 6. 3 years after treatment for implant-associated infection of the left breast

блюдение с контрольным обследованием каждые полгода с оценкой анализов крови и УЗИ. При этом признаков рецидива опухоли и рецидива инфекции не отмечалось. При очередном осмотре через 3 года после лечения: молочные железы мягкие, безболезненные, отека, признаков инфекции нет (рис. 6). При УЗИ-контроле ткань левой молочной железы без воспалительной инфильтрации, жидкости вокруг импланта нет.

Заключение

Клиническое наблюдение демонстрирует возможности консервативного лечения инфекции области имплантов (эндопротезов) после реконструктивных операций у больных раком молочной железы. В данном случае после проведения длительной антимикробной терапии даптомицином в комбинации с цефепимом удалось получить стойкую ремиссию воспалительных изменений области реконструированной молочной железы. Дренирование зоны воспаления без удаления импланта в сочетании с антибактериальным лечением позволили получить стойкий клинический эффект и своевременно начать адъювантную противоопухолевую терапию.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow, 2018. 250 p. (in Russian)].
2. Лetyagin В.П. Опухоли молочных желез. Маммология. 2005; 1: 14–22. [Letyagin V.P. Breast tumors. Mammology. 2005; 1: 14–22. (in Russian)].
3. Зикиряходжаев А.Д., Соболевский В.А., Чистяков С.С., Гребенникова О.П., Крохина О.В., Анурова О.А., Искендеров Р.М.,

Азимова Р.Б., Шоуа А.Н. Реконструктивная хирургия и реабилитация больных раком молочной железы. РМЖ. Приложение. Онкология. 2011; 2: 42. [Zikiryakhodzhaev A.D., Sobolevskii V.A., Chistyakov S.S., Grebennokova O.P., Krokhina O.V., Anurova O.A., Iskenderov R.M., Azimova R.B., Shoua A.N. Reconstructive surgery and rehabilitation of breast cancer patients. Russian Medical Journal. Oncology. 2011; 2: 42. (in Russian)].

4. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дьякова С.А., Дмитриева Н.В. Эпидемиология внутрибольничных инфекций в онкологическом стационаре. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15(3): 62–66. [Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Dyakova S.A., Dmitrieva N.V. Epide-

miology of hospital-acquired infections caused by highly resistant strains in cancer patients. *Siberian Journal of Oncology*. 2016; 15(3): 62–66. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-62-66.

5. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Шильникова И.И., Терещенко И.В., Григорьевский Е.Д., Дмитриева Н.В. Нозокомиальные инфекции у онкологических больных: проблема нарастающей резистентности грамотрицательных микроорганизмов. *Сибирский онкологический журнал*. 2017; 16(1): 91–97. [Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Shilnikova I.I., Tereshchenko I.V., Grigorievsky E.D., Dmitrieva N.V. Nosocomial infections in cancer patients: problem of gram-negative bacterial resistance. *Siberian Journal of Oncology*. 2017; 16(1): 91–97. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-91-97.

6. Jagsi R., Jiang J., Momoh A.O., Alderman A., Giordano S.H., Buchholz T.A., Pierce L.J., Kronowitz S.J., Smith B.D. Complications After Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction for Breast Cancer: A Claims-Based Analysis. *Ann Surg*. 2016 Feb; 263(2): 219–27. doi: 10.1097/SLA.0000000000001177.

7. Franchelli S., Pesce M., Baldelli I., Marchese A., Santi P., De Maria A. Analysis of clinical management of infected breast implants

and of factors associated to successful breast pocket salvage in infections occurring after breast reconstruction. *Int J Infect Dis*. 2018 Jun; 71: 67–72. doi: 10.1016/j.ijid.2018.03.019.

8. Boustany A.N., Elmaraghi S., Agochukwu N., Cloyd B., Dugan A.J., Rinker B. A breast prosthesis infection update: Two-year incidence, risk factors and management at single institution. *Indian J Plast Surg*. 2018; 51(1): 7–14. doi: 10.4103/ijps.IJPS_215_17.

9. Ota D., Fukuchi A., Iwahara Y., Kato T., Takeuchi M., Okamoto J., Nishi T. Identification of complications in mastectomy with immediate reconstruction using tissue expanders and permanent implants for breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2016 May; 23(3): 400–6. doi: 10.1007/s12282-014-0577-4.

10. Viola G.M., Selber J.C., Crosby M., Raad I.I., Butler C.E., Villa M.T., Kronowitz S.J., Clemens M.W., Garvey P., Yang W., Baumann D.P. Salvaging the Infected Breast Tissue Expander: A Standardized Multidisciplinary Approach. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016 Jun 10; 4(6): e732. doi: 10.1097/GOX.0000000000000676.

Поступила/Received 09.04.2020
Принята в печать/Accepted 17.08.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорьевская Злата Валерьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник микробиологической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: zlatadoc@list.ru. SPIN-код: 4416-5191. AuthorID (РИНЦ): 710236. Author ID (Scopus): 57200538935. ORCID: 0000-0003-4294-1995.

Доколин Роман Михайлович, врач-хирург отделения пластической хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Терещенко Инна Васильевна, научный сотрудник микробиологической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3185-9586. AuthorID (РИНЦ): 929834. Author ID (Scopus): 57193277015. ORCID: 0000-0002-5052-7391.

Соболевский Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением пластической хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). Author ID (РИНЦ): 122856. ORCID: 0000-0003-3668-0741.

Дмитриева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая микробиологической лабораторией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4727-2018. Author ID (РИНЦ): 243733. Author ID (Scopus): 56338598600. ORCID: 0000-0002-8257-6024.

Винникова Валерия Дмитриевна, студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России» (г. Москва, Россия).

Вершинская Валентина Алексеевна, студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России» (г. Москва, Россия).

Петухова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник микробиологической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1265-2875. AuthorID (РИНЦ): 710090. Author ID (Scopus): 6701329760. ORCID: 0000-0003-3077-0447.

Багирова Наталия Сергеевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник микробиологической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3189-8188. AuthorID (РИНЦ): 266234. Author ID (Scopus): 6603332319. ORCID: 0000-0003-1405-3536.

ВКЛАД АВТОРОВ

Григорьевская Злата Валерьевна: сбор и обработка данных, составление и редактирование черновика рукописи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Доколин Роман Михайлович: сбор и обработка данных.

Терещенко Инна Васильевна: сбор и обработка данных, разработка концепции научной работы, обзор литературы, составление черновика рукописи.

Соболевский Владимир Анатольевич: сбор и обработка данных.

Дмитриева Наталья Владимировна: анализ научной работы, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Винникова Валерия Дмитриевна: обзор литературы.

Вершинская Валентина Алексеевна: обзор литературы.

Петухова Ирина Николаевна: экспертный анализ научной работы, оформление и редактирование окончательного варианта статьи.

Багирова Наталия Сергеевна: анализ данных, 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

Zlata V. Grigoryevskaya, MD, DSc, Leading Researcher, Microbiological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Roman M. Dokolin, MD, Surgeon, Department of Reconstructive Surgery, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Inna V. Tereshchenko, Researcher, Microbiological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Vladimir A. Sobolevsky, MD, Professor, Head of Department of Reconstructive Surgery, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Natalia V. Dmitrieva, MD, Professor, Head of Microbiological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Valeria D. Vinnikova, student, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia).

Valentina A. Vershinskaya, student, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia).

Irina N. Petukhova, MD, DSc, Leading Researcher, Microbiological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Natalia S. Bagirova, MD, DSc, Senior Researcher, Microbiological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Zlata V. Grigoryevskaya: data collection, data analysis, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Roman M. Dokolin: data collection and interpretation.

Inna V. Tereshchenko: study conception and design, data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Vladimir A. Sobolevsky: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Natalia V. Dmitrieva: research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Valeria D. Vinnikova: literature review.

Valentina A. Vershinskaya: literature review.

Irina N. Petukhova: study analysis, design and editing of the final version of the manuscript.

Natalia S. Bagirova: data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Важенин А.В., Ворошина Н.В., Терешин О.С., Дубровская Н.С.* Клинический результат длительного контроля заболевания при Her-2 положительном диссеминированном раке молочной железы с метастазами в головной мозг у пациентки фертильного возраста. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 158–164. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-158-164

For citation: *Vazhenin A.V., Voroshina N.V., Tereshin O.S., Dubrovskaya N.C.* Long-lasting control of Her-2 positive disseminated breast cancer in a reproductive aged patient. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 158–164. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-158-164

КЛИНИЧЕСКИЙ РЕЗУЛЬТАТ ДЛИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ HER-2 ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ У ПАЦИЕНТКИ ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

А.В. Важенин^{1,2}, Н.В. Ворошина¹, О.С. Терешин¹, Н.С. Дубровская¹

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

Россия, 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42. E-mail: Natalyavoroshina67@gmail.com¹

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия²

Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64²

Аннотация

Введение. Среди злокачественных новообразований рак молочной железы в Российской Федерации занимает второе место (14,9 %), а среди онкологической патологии у женщин – первое место (20,9 %). У 11,0 % больных к моменту постановки диагноза имеются отдаленные метастазы, 10,3 % пациенток умирают в течение первого года жизни от прогрессирования заболевания. Наиболее частая причина гибели больных раком молочной железы – отдаленные метастазы, наиболее опасным считается поражение головного мозга. **Описание клинического случая.** Приводим клиническое наблюдение длительного лечения диссеминированного рака молочной железы с метастазами в головной мозг у пациентки 32 лет. Гистологическое заключение: тубулярная карцинома молочной железы, низкой степени злокачественности G1. Иммуногистохимическое исследование: ER-Ts – 4 балла, PR-Ts – 3 балла, Her-2 положительный, Ki67 – 35,0 %. Герминальная мутация BRCA1 5382ins C не обнаружена. Представлены этапы терапии, в том числе с длительным использованием препаратов лапатиниб и капецитабин. **Заключение.** Представленный случай демонстрирует возможность длительного (31 мес) контроля над Her-2 позитивным раком молочной железы с множественными метастазами в головной мозг и кости с сохранением качества жизни и социальной активности пациентки молодого возраста. При этом не отмечено когнитивных нарушений, несмотря на риски, связанные с облучением всего головного мозга. Терапия лапатинибом и капецитабином была эффективна в течение 28 мес с хорошей переносимостью.

Ключевые слова: диссеминированный рак молочной железы, гиперэкспрессия Her-2 пептида, метастатическое поражение головного мозга, лучевая терапия на головной мозг, таргетная терапия, качество жизни.

LONG-LASTING CONTROL OF HER-2 POSITIVE DISSEMINATED BREAST CANCER IN A REPRODUCTIVE AGED PATIENT

A.V. Vazhenin^{1,2}, N.V. Voroshina¹, O.S. Tereshin¹, N.C. Dubrovskaya¹

Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia¹
42, Bluhera Street, 454087, Chelyabinsk, Russia. E-mail: Natalyavoroshina67@gmail.com¹
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia²
64, Vorovskogo Street, 454092, Chelyabinsk, Russia²

Abstract

Background. Breast cancer ranks as the second most common cancer (14.9 %) and the most common female cancer (20.9 %) in Russia. At the time of diagnosis, 11.0 % of patients have already developed metastases, and 10.3 % of patients die within the first year of diagnosis from disease progression. Distant metastasis is the leading cause of death from breast cancer, and brain metastasis is a significant prognostic factor for poor survival. **Case description.** We report the case of a long-lasting control of advanced breast cancer with brain metastases in a 32-year-old woman. Low grade tubular breast carcinoma was histologically confirmed. Immunohistochemical study: ER-Ts-4 points, PR-Ts – 3 points, Her-2 positive, Ki67 – 35.0 %. BRCA1 5382ins C mutation was not detected. The long-term use of therapy with lapatinib and capecitabine was described. **Conclusion.** This case demonstrates the feasibility of long-term (31 months) control over Her-2 positive disseminated breast cancer with multiple metastases to the brain and bones, while maintaining the quality of life and social activity of a young patient. Despite the risks associated with whole brain radiotherapy, no cognitive impairment was observed. Therapy with lapatinib and capecitabine was effective for 28 months with good tolerance.

Key words: disseminated breast cancer, hyperexpression Her-2 neu, brain metastases, whole brain radiotherapy, targeted therapy, quality of life.

Введение

Среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) рак молочной железы в Российской Федерации занимает второе место (14,9 %), среди ЗНО женского населения – первое место (20,9 %) [1]. У 11,0 % больных к моменту постановки диагноза уже имеются отдаленные метастазы, а 10,3 % пациенток умирают в течение первого года жизни от прогрессирования заболевания [2]. Наиболее частая причина гибели больных раком молочной железы (РМЖ) – отдаленные метастазы, наиболее опасным считается метастатическое поражение головного мозга [3]. Метастазирование в центральную нервную систему признано характерным признаком РМЖ, особенно тройного негативного и Her-2 положительного подтипов, при котором оно может встречаться в 30,0 % (доля метастазов в головной мозг среди других локализаций метастазов) [4]. Метастазы в головной мозг – значимый негативный фактор прогноза. При ретроспективном анализе 1 256 пациенток с метастазами РМЖ в головной мозг медиана общей выживаемости была равна 8,7 мес. При подгрупповом анализе для люминального рака этот показатель был равен 9,3 мес, для Her-2 положительного РМЖ – 16,5 мес, для тройного негативного подтипа – 4,9 мес [5].

Какую роль в этих результатах играет лекарственная блокада Her-2 сигнального пути, проникают ли препараты через гематоэнцефалический

барьер – остается предметом дискуссий и исследований. Для пациенток с диссеминированным РМЖ вторым по важности после выживаемости критерием лечения является качество жизни [6, 7]. В случае проведения лучевой терапии на метастазы в головной мозг существует риск возникновения когнитивных нарушений [3]. Наш клинический случай иллюстрирует возможность длительного контроля Her-2 положительного РМЖ с метастазами в головной мозг, с применением таргетной терапии и облучения всего головного мозга с сохранением качества жизни пациентки.

Клинический случай

Пациентка О., 32 года, в анамнезе 3 беременности, из них 2 закончились своевременными родами, 1 медицинский аборт на сроке 8 нед. В мае 2015 г. самостоятельно обнаружила уплотнение в левой молочной железе и обратилась в ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», где проведена трепан-биопсия опухоли.

Гистологическое исследование (№№ 45375–77/15): тубулярная карцинома молочной железы, низкой степени злокачественности G1; ИГХ: ER-Ts – 4 балла, PR-Ts – 3 балла, Her-2 положительный, Ki67 – 35,0 %. Герминальная мутация BRCA1 5382ins C не обнаружена. Пациентка обследована согласно действовавшим на тот момент клиническим рекомендациям. Диагноз: Рак левой

молочной железы T4N2M0, IIIB стадии (отечно-инфильтративная форма), люминальный В Her-2 положительный. Проведено 4 цикла химиотерапии по схеме AC (доксорубицин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м², 21-дневный цикл). Отмечена выраженная положительная динамика: уменьшение размера опухоли с 3,5 до 2,0 см; отсутствие отека кожи и ареолы, а также уменьшение размеров подмышечных лимфоузлов слева.

С учетом личных обстоятельств пациентке 25.09.15 выполнена мастэктомия по Пейти слева с резекцией большой грудной мышцы. Гистологическое исследование (№№ 77036–083): инвазивная микропапиллярная карцинома молочной железы, G2, в состоянии слабого (I ст.) терапевтического патоморфоза. В 7 из 16 исследованных лимфоузлов метастазы в состоянии слабого лечебного патоморфоза I ст. Клеток опухоли по линии резекции нет.

Далее проведено 4 цикла адъювантной химиотерапии доцетакселом (154 мг) с одновременным введением трастузумаба, химическая кастрация препаратом золадекс. По окончании химиотерапии получила послеоперационный курс дистан-

ционной гамма-терапии в СОД 44 Гр на область послеоперационного рубца и пути лимфооттока в стандартном режиме фракционирования. В дальнейшем пациентка получала таргетную терапию до 1 года, гормонотерапию ингибиторами ароматазы (литразол – 2,5 мг/сут) на фоне химической кастрации, бифосфонатотерапию с профилактической целью 1 раз в полгода.

Через 5 мес после окончания таргетной терапии трастузумабом на фоне проводимой терапии литразолом и химической кастрации имело место быстрое и значимое ухудшение состояния больной – появились боли в нижних конечностях, слабость, головокружение. При ОФЭКТ скелета (18.05.17) выявлено множественное метастатическое поражение костной системы: костей свода черепа (накопление радиофармпрепарата до 216 %), тела позвонка LIV (258 %), крестца на уровне SI (184 %). По результатам МРТ головного мозга (18.05.17) выявлено множественное метастатическое поражение левой лобной доли (очаг 32×36 мм), правой височной области, правой полушария мозжечка (12×10 мм), костей свода черепа (около 10 очагов от 0,6 до 2,5 см) (рис. 1).

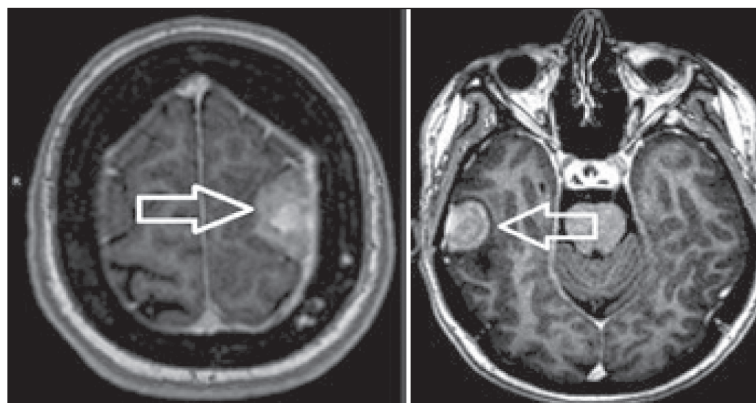


Рис. 1. МРТ (аксиальная проекция) головного мозга с контрастным усилением. В левой лобной и в правой височной долях: определяются вне мозговые образования с нечеткими, неровными контурами, интенсивно, неоднородно накапливающие контрастное вещество

Fig. 1. MRI (axial projection) of the brain with contrast enhancement. In the left frontal and right temporal lobes: extracerebral lesions with indistinct, uneven contours are seen, intensively and non-uniformly accumulating contrast agent

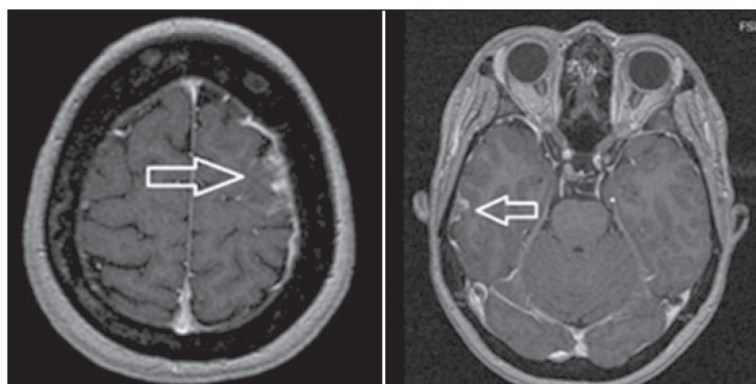


Рис. 2. МРТ (аксиальная проекция) головного мозга с контрастным усилением. В левой лобной и в правой височной долях: определяются вне мозговые образования с нечеткими, неровными контурами, интенсивно, неоднородно накапливающие контрастное вещество. Положительная динамика

Fig. 2. MRI (axial projection) of the brain with contrast enhancement. In the left frontal and right temporal lobes: extracerebral lesions with indistinct, uneven contours; intensively and non-uniformly accumulating contrast agent. Positive changes

Проведен паллиативный курс дистанционной гамма-терапии на весь головной мозг с захватом костей черепа, РОД 3 Гр, СОД 30 Гр. Лечение проводилось на фоне противоотечной терапии дексаметазоном 8 мг/сут. Через 2 нед после лучевой терапии выполнена лапароскопическая 2-сторонняя аднексэктомия. Гистологическое заключение (№№ 42166–177): метастазы рака молочной железы в яичники. ИГХ: ERTs – 8 баллов, PR – 0 баллов, Her2 neu +++, Ki67–20,0 %. С учетом высокой эффективности антрациклинов в анамнезе вновь начата химиотерапия по схеме АС до максимальной кумулятивной дозы доксофуридина.

При обращении пациентки для проведения химиотерапии выявлена опухоль мягких тканей нижнего века левого глаза. 4.07.17 выполнена биопсия опухоли и проведен цикл химиотерапии по схеме АС (доксофуридин – 124 мг, эдоксан – 1200 мг). Гистологическое заключение по биопсийному материалу (№№ 44358–59/17): метастаз рака молочной железы, ERTs – 8 баллов, PR – 0 баллов, Her-2 neu +++, Ki67–20,0 %.

Далее больная получила 4 цикла химиотерапии по схеме АС, трастузумаб, деносумаб до сентября 2017 г. Достигнуто значимое улучшение общего

состояния, у пациентки исчезли боли, головокружения и шаткость при ходьбе. С сентября 2017 г. по решению консилиума больная переведена на следующую схему лечения: лапатиниб (1250 мг в сут) ежедневно и капецитабин (2500 мг в сут, 1–14-й день). Продолжено применение деносумаба – 120 мг, каждые 28 дней.

В первый месяц от начала терапии лапатинибом и капецитабином проведена МРТ головного мозга (27.09.17): множественные объемные образования с активным захватом контраста, предлежащие к ТМО, вероятно, немозговые, в левой теменной доле, задней черепной ямке справа, правой височной доле. Единичные мелкие очаги накопления контраста в веществе полушарий мозжечка и в левой лобной доле. Множественные очаги в костях свода черепа. ПЭТ-КТ – исследование в режиме «все тело» с применением ^{18}F -ФДГ (17.10.17): метастатическое поражение костей скелета с умеренной активностью части очагов. Патологический перелом средней трети VII ребра справа. Метаболически неактивные образования печени, селезенки (возможно, киста). Мелкоочаговые изменения паренхимы обоих легких. Изменения верхней доли левого легкого (вероятно, постлучевого генеза).

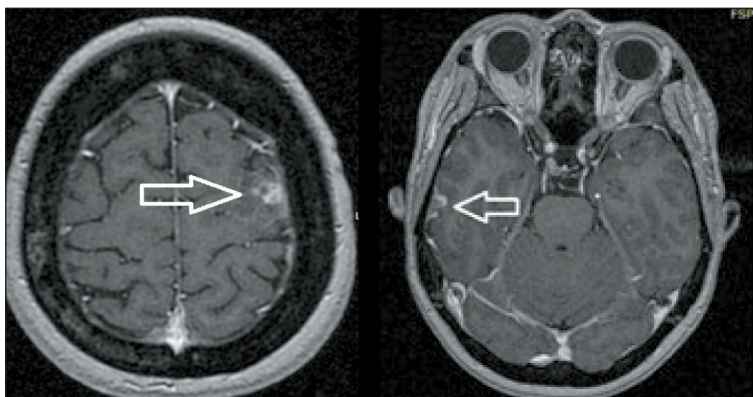


Рис. 3. МРТ (аксиальная проекция) головного мозга с контрастным усилением. В левой лобной и в правой височной долях определяются немозговые образования с нечеткими, неровными контурами; интенсивно, неоднородно накапливающие контрастное вещество. Стабилизация

Fig. 4. MRI (axial projection) of the brain with contrast enhancement. In the left frontal and right temporal lobes: extracerebral lesions with indistinct, uneven contours; intensively and non-uniformly accumulating contrast agent. Stabilization

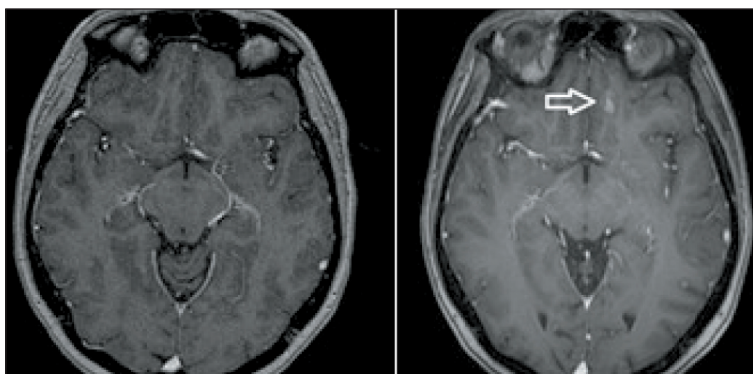


Рис. 4. МРТ (аксиальная проекция) головного мозга с контрастным усилением. В левой лобной доле появилось образование с нечеткими, неровными контурами; интенсивно, неоднородно накапливающее контрастное вещество. Прогрессирование

Fig. 4. MRI (axial projection) of the brain with contrast enhancement. In the left frontal lobe: a lesion with indistinct and uneven contours; intensively, non-uniformly accumulating contrast agent. Progression

Через 5 мес от начала данной линии терапии 16.01.18 проведена МРТ головного мозга, выявлена положительная динамика в виде частичной резорбции метастатических очагов: в левой теменной области с 32×36 мм до 6×12 мм, 6×9 мм, 15×12 мм, 8×12 мм; в правой височной области без динамики $10 \times 15 \times 16$ мм (рис. 2). При ПЭТ-КТ-контроле (18.01.18): положительная динамика за счет снижения уровня метаболической активности в большинстве метастатических очагов.

При следующем контрольном обследовании в апреле 2018 г. по данным МРТ (4.04.18) головного мозга и ПЭТ-КТ (5.04.18) без отрицательной динамики. Нежелательные явления терапии капецитабин + лапатиниб + эсджива не отмечены. При контрольном МРТ головного мозга (26.11.18) в левой теменной области очаги до $11 \times 24 \times 23$ мм, $3 \times 8 \times 8$ мм, $6 \times 13 \times 12$ мм, в правой височной области уменьшение очага с 10×15 мм до 7×13 мм, отмечается уменьшение количества очаговых образований; по данным ПЭТ-КТ (13.12.18) – стабилизация процесса.

Осенью 2018 г., после 15 мес терапии отмечена периферическая полинейропатия I ст., купируемая терапией сопровождения. На фоне лечения пациентка чувствовала себя удовлетворительно, ECOG – 0, продолжала работать. При контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением (27.06.19): в левой лобной и в правой височной долях определяются немозговые образования с нечеткими, неровными контурами, интенсивно, неоднородно накапливающие контрастное вещество. Стабилизация (рис. 3).

В ноябре 2019 г. вновь появилось образование нижнего века слева, при биопсии (11.11.19) получено гистологическое заключение (№№ 130264–73/19): метастаз рака молочной железы, ИГХ: ERTs – 0 баллов, PR – 0, HER2+++ , Ki67 – 45,0 %. В связи с прогрессированием заболевания и изменением рецепторного статуса назначена следующая линия терапии: трастузумаб–эмтанзин, запланирована МРТ головного мозга. Первое введение препаратов (23.12.19) перенесла удовлетворительно, продолжается терапия деносуабоном. МРТ головного мозга с контрастным усилением (9.01.20): множественные образования, появились 2 новых очага, в правой и левой лобных долях – 5 и 12 мм соответственно. Констатировано прогрессирование (рис. 4).

Обсуждение

Пациентки с Her-2 положительным и базальноподобным РМЖ имеют в 3,6–5,3 раза более вы-

сокий риск развития метастазов в головной мозг, чем при люминальном А подтипе [8]. Несмотря на выраженное неблагоприятное влияние метастазов в головной мозг на прогноз, в реальной клинической практике все чаще встречаются пациентки с длительным периодом стабилизации заболевания при Her-2 положительном РМЖ, что может свидетельствовать об эффективности соответствующей терапии.

В исследовании 2 фазы LANDSCAPE комбинация липитиниб + капецитабин, назначенная до облучения всего головного мозга у пациенток с впервые выявленными метастазами РМЖ в головной мозг, продемонстрировала частоту ответа – 67,0 % [9]. Является ли это преимуществом малой молекулы лапатиниба и лучшего проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер, остается предметом дискуссии. По данным X. Pivot et al., эффективность комбинаций лапатиниб – капецитабин и трастузумаб – капецитабин различается весьма незначительно [10]. Увеличение показателей общей выживаемости повышает важность вопроса о сохранении качества жизни, работоспособности и социальной адаптации пациенток.

При множественных метастазах в головной мозг лучевая терапия на весь головной мозг остается стандартом лечения, несмотря на риски когнитивных нарушений. При 1–3 метастазах (до 4 в некоторых исследованиях) применимы локальные методы – хирургия (особенно в ситуациях, требующих декомпрессии или при необходимости гистологической верификации) и стереотаксическая радиотерапия. После хирургического удаления метастазов рекомендуется лучевая терапия [11].

В нашем клиническом наблюдении мы достигли сохранения высокого качества жизни пациентки. После резкого ухудшения состояния в момент генерализации заболевания, на фоне лечения пациентка смогла вернуться к полноценному образу жизни, продолжала работать.

Выводы

Представленный клинический случай демонстрирует возможность длительного (31 мес) контроля при раке молочной железы с множественными метастазами в головной мозг, кости. Не отмечено когнитивных нарушений, несмотря на риски, связанные с облучением всего головного мозга. Терапия по схеме лапатиниб + капецитабин была эффективна в течение 28 мес с хорошей переносимостью.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (Заболеваемость и смертность). М., 2019. 4–25. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (Morbidity and mortality). Moscow, 2019. 4–25. (in Russian)].

- Andres R., Mayordomo J., Isla D. Capecitabine plus gemcitabine is an active combination for patients with metastatic breast cancer refractory to anthracyclines and taxanes. Proc Am Soc Clin Oncol. 2003; 22: 89.

- Бакланов А.С., Петрушина Н.Н. Особенности метастазирования в головной мозг пациенток с люминальным подтипом рака молочной железы; Альманах клинической медицины. 2016; 44(5): 635–639.

- [Balkanov A.S., Petrushkina N.N. Features of brain metastasis in patients with luminal subtype of breast cancer. Almanac of Clinical Medicine. 2016; 44(5): 635–639. (in Russian)].
4. Witzel I., Oliveira-Ferrer L., Pantel K., Müller V., Wikman H. Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. Breast Cancer Res. 2016 Jan 19; 18(1): 8. doi: 10.1186/s13058-015-0665-1.
5. Niikura N., Hayashi N., Masuda N., Takashima S., Nakamura R., Watanabe K., Kanbayashi C., Ishida M., Hozumi Y., Tsuneizumi M., Kondo N., Naito Y., Honda Y., Matsui A., Fujisawa T., Oshitanai R., Yasojima H., Tokuda Y., Saji S., Iwata H. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis. Breast Cancer Res Treat. 2014 Aug; 147(1): 103–12. doi: 10.1007/s10549-014-3090-8.
6. Квиникадзе Р.Д. Современное направление лекарственной терапии диссеминированного рака молочной железы. Дальневосточный медицинский журнал. 2012; 4: 31–34. [Kvinikadze R.D. Modern direction of drug therapy of disseminated breast cancer (literature Review). Vestnik RAMS. 2012; 12. (in Russian)].
7. О А.С., Дьяченко В.Г. Таргетная терапия и качество жизни пациенток, страдающих раком молочной железы. Дальневосточный медицинский журнал. 2014; 4: 31–34. [O.A.S., Dyachenko V.G. Targeted therapy and oflifein patients suffering from breast cancer. Far East Medical Journal. 2014; 4: 31–33. (in Russian)].
8. Kennecke H., Yerushalmi R., Woods R., Cheang M.C., Voduc D., Speers C.H., Nielsen T.O., Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2010 Jul 10; 28(20): 3271–7. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9820.
9. Bachelot T., Romieu G., Campone M., Diéras V., Cropet C., Dalenc F., Jimenez M., Le Rhun E., Pierga J.Y., Gonçalves A., Leheurteur M., Domont J., Gutierrez M., Curé H., Ferrero J.M., Labbe-Devilliers C. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. Lancet Oncol. 2013; 14(1): 64–71. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70432-1.
10. Pivot X., Manikhas A., Żurawski B., Chmielowska E., Karaszewska B., Allerton R., Chan S., Fabi A., Bidoli P., Gori S., Ciruelos E., Dank M., Hornyak L., Margolin S., Nusch A., Parikh R., Nagi F., DeSilvio M., Santillana S., Swaby R.F., Semiglazov V. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2015 May 10; 33(14): 1564–73. doi: 10.1200/JCO.2014.57.1794.
11. Brown P.D., Ballman K.V., Cerhan J.H., Anderson S.K., Carrero X.W., Whitton A.C., Greenspoon J., Parney I.F., Laack N.N.I., Ashman J.B., Bahary J.P., Hadjipanayis C.G., Urbanic J.J., Barker F.G. 2nd, Farace E., Khuntia D., Giannini C., Buckner J.C., Galanis E., Roberge D. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Aug; 18(8): 1049–1060. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30441-2.

Поступила/Received 01.02.2020
Принята в печать/Accepted 03.06.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Важенин Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, главный врач, ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины», заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики, лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-7807-8479.

Ворошина Наталья Владимировна, заместитель главного врача по поликлинической части, ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0003-0793-6867.

Терешин Олег Станиславович, заведующий онко-маммологического отделения, ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины» по поликлинической части (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-2906-6391.

Дубровская Надежда Сергеевна, врач отделения РКТ, ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-7387-8311.

ВКЛАД АВТОРОВ

Важенин Андрей Владимирович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Ворошина Наталья Владимировна: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Терешин Олег Станиславович: статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Дубровская Надежда Сергеевна: участие в составлении черновика рукописи, обработка данных.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Andrey V. Vazhenin, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Physician of Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine; Head of the Department of Oncology, Radiology, Radiation Therapy, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7807-8479.

Natalia V. Voroshina, MD, Deputy Chief Physician of Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0793-6867.

Oleg S. Tereshin, MD, Head of Breast Cancer Department, Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2906-6391.

Nadezhda S. Dubrovskaya, MD, Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7387-8311.

AUTHOR CONTRIBUTION

Andrey V. Vazhenin: study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Natalia V. Voroshina: study conception, statistical analysis, drafting of the manuscript.

Oleg S. Tereshin: statistical analysis, drafting of the manuscript.

Nadezhda S. Dubrovskaya: drafting of the manuscript, data collection and analysis.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Академик Евгений Чойнзонов – лауреат Государственной премии РФ в области науки и технологий 2020 года

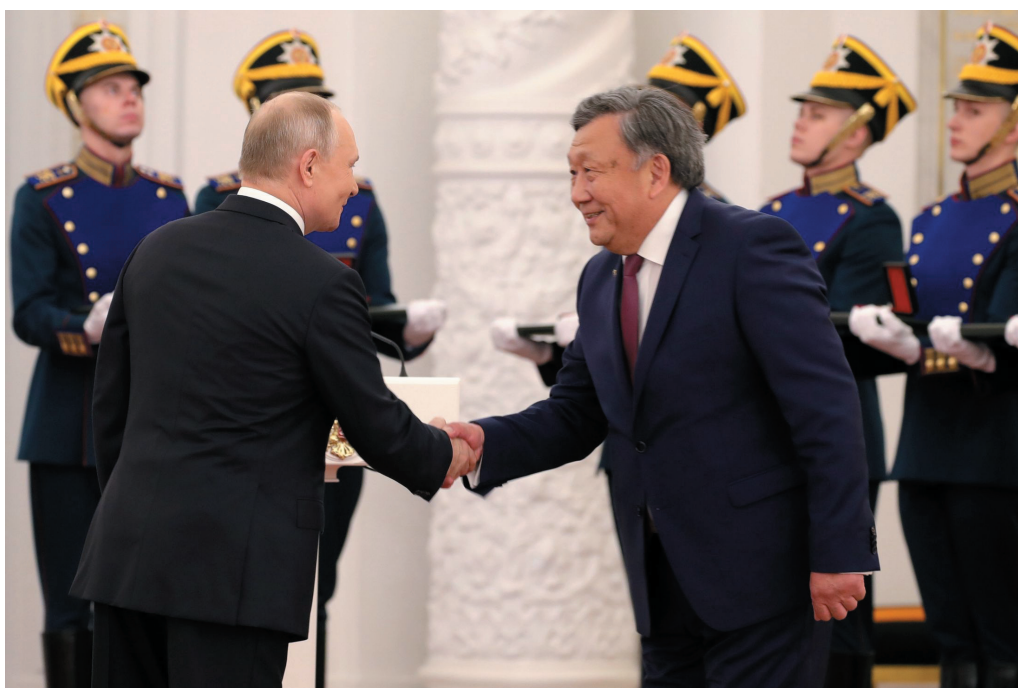
Академику РАН, доктору медицинских наук, профессору, директору НИИ онкологии Томского НИМЦ, заведующему кафедрой онкологии Сибирского государственного медицинского университета, главному внештатному специалисту-онкологу по Сибирскому федеральному округу Евгению Чойнзонову присуждена Государственная премия Российской Федерации в области науки и технологий 2020 года за создание фундаментального междисциплинарного биомедицинского подхода к лечению, реконструкции и реабилитации при опухолях органов головы и шеи с увеличением выживаемости пациентов до 95 %.

ЧОЙНЗОНОВ Евгений Лхаматирович, 1952 года рождения, окончил в 1976 г. Томский медицинский институт, доктор медицинских наук (1996), профессор по специальности «Онкология» (2002), член-корреспондент РАМН по специальности «Онкология» (2005), действительный член (академик) РАН (2011).

Евгений Лхаматирович Чойнзонов – выдающийся российский ученый, талантливый организатор науки, внесший весомый личный вклад в развитие онкологии как в России, так и за рубежом. Являясь на протяжении многих лет (с 2002 г.) директором НИИ онкологии – единственного за Уралом крупного академического учреждения онкологического профиля, – а также Главным онкологом Сибирского федерального округа, он курирует развитие онкологической науки и внедрение результатов в клиническую практику на территории региона Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера.

Под его руководством в регионе проведены широкомасштабные эпидемиологические исследования, обозначившие основные направления фундаментальных и клинических исследований, направленных на снижение заболеваемости и смертности с учетом территориальной и этнической гетерогенности населения региона. НИИ онкологии по итогам оценки результативности деятельности научных учреждений входит в категорию лидеров России, активно участвует в выполнении задач национальных проектов «Наука», «Здравоохранение» (в структуру которого входит федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями») и других программных документов РФ.

Блестящие организаторские способности, умение определить перспективы развития современной медицинской науки, активная гражданская позиция позволили Е.Л. Чойнзонову



консолидировать усилия академических институтов Томского научного центра по объединению в ныне действующий Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томский НИМЦ) в целях достижения прорывных научных результатов, обеспечивающих конкурентные позиции Российской Федерации в биомедицине и их трансляции в здравоохранение. Томский НИМЦ, пост директора которого с 2016 по 2018 год занимал академик Е.Л. Чойнзонов, является одним из самых крупных и авторитетных научных учреждений медицинского профиля в России.

Академик Е.Л. Чойнзонов вносит огромный вклад в подготовку биомедицинских кадров высшего звена. В 2006 году по его инициативе на базе института открыта кафедра онкологии Сибирского государственного медицинского университета, бессменным заведующим которой он является. Такое объединение дает возможность повысить качество подготовки кадров для работы в медицинских учреждениях онкологического профиля и смежных специальностей.

Евгений Лхамациренович активно участвует в процессе интеграции академической и вузовской науки, является одним из организаторов ряда лабораторий международного уровня в ТПУ, ТГУ, ТУСУРе с участием ведущих мировых онкологических учреждений Германии, Швеции, Швейцарии и других стран. В рамках национального проекта «Наука» создана молодежная лаборатория, изучающая механизмы метастазирования. Активная жизненная позиция, инициативность и широкий диапазон научных интересов академика являются образцом для молодых сотрудников института и стимулом к научно-исследовательской деятельности. Евгений Чойнзонов – активный организатор крупных конференций по проблемам онкологии в России и странах СНГ.

Академик Е.Л. Чойнзонов является основателем научной школы «Злокачественные опухоли головы и шеи. Разработка персонифицированных подходов к проведению современных методов лечения и реабилитации больных со злокачественными новообразованиями на основе изучения клинкоморфологических и молекулярно-генетических особенностей опухолевого процесса». Среди ее представителей – известные ученые, профессора, занимающие высокие позиции в научно-образовательных и лечебных учреждениях, и молодые специалисты, владеющие современными высокотехнологичными методами научных исследований и лечения пациентов. Под его научным руководством выполнены и защищены 11 докторских и 21 кандидатская диссертация.

Евгений Лхамациренович является признанным в России лидером в области лечения и реабилитации больных со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области, одной из самых сложных. Еще в 80-х годах XX века он создал новое для России направление по реабилитации пациентов с опухолями головы и шеи для сохранения их качества жизни и социально-трудовой адаптации. Сейчас НИИ онкологии занимает лидирующие позиции по этому направлению в России, осуществляет помощь пациентам регионов Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера. Совместно с учениками разработаны методики реконструктивных операций с использованием новейших достижений в сфере медицинского материаловедения и аддитивных технологий. Разработаны и внедрены в клиническую практику новые высокотехнологичные методы органосохраняющих и реконструктивно-пластических оперативных вмешательств с использованием микрохирургической техники и биосовместимых имплантатов, что позволяет обеспечить высокое качество жизни пациентов, их способность к трудовой деятельности и социальную адаптацию.



Евгением Лхамацыреновичем совместно с коллегами создано и развивается актуальное направление голосовой реабилитации больных после комбинированного лечения рака области головы и шеи с применением биологической обратной связи на основе математического моделирования. Предложенные технологии обеспечивают снижение инвалидизации, повышение качества жизни пациентов, их социально-трудовую адаптацию, возвращая к полноценной жизни более 70 % пациентов. Академик активно использует ресурсы научно-образовательных учреждений технического профиля для проведения междисциплинарных исследований, результатом которых является создание оригинальных методов реабилитации, незамедлительно транслирующихся в клиническую практику. Совместно с ТГУ им разработана и первыми в России успешно применяется методика восстановления челюстно-лицевой области с использованием персонифицированных биокерамических имплантатов на основе оксида циркония, изготовленных с использованием аддитивных технологий. С учетом мировых трендов проводится экспериментально-клиническая работа по разработке и внедрению новых методик комплексной реконструкции челюстно-лицевой области с использованием тканеинженерных технологий, основу которых составляют формообразующие скаффолды. Разработана уникальная технология создания искусственных индивидуальных имплантатов с функционализированной поверхностью, способных к высокой интеграции с костными и мягкими тканями организма. Совместно с ТПУ созданы инновационные радиофармпрепараты для диагностики и лечения, сконструированы оригинальные установки для проведения таких уникальных в своем роде методов лечения, как нейтронная терапия, интраоперационное облучение, которые позволяют повысить эффективность лечения целевой категории онкологических пациентов.

Академика Е.Л. Чойнзонова отличают широкие научные интересы в области изучения патогенеза рака. Он активно занимается фундаментальными проблемами злокачественного роста, исследованием закономерностей распространения и молекулярного патогенеза злокачественных новообразований на территории Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера. Он инициировал и возглавляет исследования по изучению особенностей патогенеза рака у коренных этносов Сибири. Получены приоритетные данные о генетической и вирусологической компоненте предрасположенности к онкозаболеваниям в регионе, позволяющие обобщать подходы по совершенствованию ранней диагностики и лечения с учетом этнической принадлежности. Успешно развиваются перспективные направления, посвященные персонализации лечения больных раком различных локализаций, при этом дости-

гается повышение его эффективности до 25 %. Полученные данные являются теоретической базой для создания оригинальных подходов, позволяющих индивидуализировать тактику лечения онкологических больных, повысить выживаемость пациентов.

Масштабность и качество научной и практической значимости работ Е.Л. Чойнзонова и созданной им научной школы подтверждают многочисленные гранты, полученные коллективом, для выполнения исследований в рамках Федеральных целевых программ Министерства образования и науки РФ, Российского фонда фундаментальных исследований, Российского научного фонда и других российских и зарубежных фондов.

Е.Л. Чойнзонов внес огромный вклад в развитие практического здравоохранения, осуществляя научно-методическое руководство лечебно-профилактическими учреждениями Сибирского федерального округа по вопросам онкологии и активно внедряя передовые научные разработки в практику здравоохранения региона. Он является высококлассным специалистом в онкохирургии и признанным лидером в России в области лечения опухолей сложных локализаций, активно оперирующим онкологом высшей категории. На его личном счету около трех тысяч оперативных вмешательств. Наиболее сложные операции по профилю выполняются им лично, самые тяжелые больные проходят лечение под его личным контролем.

Им внедрены в клиническую практику уникальные хирургические вмешательства с использованием одномоментного замещения послеоперационных дефектов эндопротезами из пористого никелида титана и микрохирургической аутотрансплантацией тканей, что снимает необходимость повторной операции. Созданы и транслированы в клинику новые подходы к лечению рака щитовидной, околоушной желез, полости носа и околоносовых пазух на основе органосохраняющих операций в сочетании с интраоперационной электронной и дистанционной нейтронной терапией.

Разработаны методы комбинированной терапии с применением современных противоопухолевых препаратов и различных видов лучевого лечения, молекулярных маркеров прогноза и мишеней для таргетной терапии, успешно транслированные в медицинскую практику. Это позволило получить заметный экономический эффект: улучшить качество жизни 85 % больных, увеличить показатели пятилетней выживаемости на 15–18 % и снизить летальность на 15 % от исходного уровня.

Важным направлением деятельности является развитие опережающих технологий ядерной медицины для клинического применения, создание уникальных радиофармпрепаратов для диагностики и лечения, продвижение новых технологий ядерной медицины в клинику. В последние 2 года

особенно значимым достижением является разработанный (при финансировании Минобрнауки России) совместно с ТГУ мультисенсорный газоанализатор – сенсорная система диагностики злокачественных новообразований по образцам выдыхаемого воздуха. Проведение клинических испытаний под руководством Е.Л. Чойнзонова показало, что анализатор с высокой точностью (более 90 %) распознает коронавирусную инфекцию, что позволит диагностировать Covid-19 на ранних стадиях.

Огромный оригинальный фактический материал, накопленный за многие годы интенсивной научной работы, обобщен в 29 монографиях, 13 клинических рекомендациях. Приоритетность исследований подтверждается регистрационными свидетельствами 49 российских патентов на изобретения, 18 свидетельствами о государственной регистрации программных продуктов, 5 лицензионными соглашениями о предоставлении права использования патентов. Е.Л. Чойнзонов – автор более 1000 печатных трудов, в том числе 315 статей, индексируемых в российской и мировых базах цитирования – РИНЦ, Scopus, WOS.

Будучи ведущим онкологом России, Евгений Лхамацыренович активно участвует в работе редколлегий многих российских и зарубежных научных журналов. Он является главным редактором «Сибирского онкологического журнала», членом редколлегий журналов: «Онкология. Журнал имени П. А. Герцена», «Вопросы онкологии», «Онкохирургия», «Опухоли головы и шеи», членом редакционных советов журналов: «Сибирский научный медицинский журнал», «Annals of Oncology. Новые подходы в онкологии», «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи», «Голова и шея», а также членом редакционных советов белорусских научных журналов: «Евразийский онкологический журнал», «Онкологический журнал», «Бюллетень Сибирской медицины», «Российский онкологический журнал», «Онкологический журнал: Лучевая диагностика и лучевая терапия», «Креативная хирургия и онкология», «Территория интеллекта», «Ca-A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание»

Евгений Лхамацыренович – член Президиума Российской академии наук (представляет РАН в правлении Ассоциации директоров центров и институтов онкологии, радиологии и рентгенологии стран СНГ, президиуме Ассоциации онкологов России), член совета по приоритетному направлению научно-технологического развития Российской Федерации «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)». Является председателем Ученого совета НИИ онкологии Томского НИМЦ; членом

Координационного совета (Совета директоров) Томского НИМЦ, членом Ученого совета Томского НИМЦ, председателем диссертационного совета Д002.279.01 (специальность 14.01.12 – онкология, медицинские науки) при НИИ онкологии Томского НИМЦ, членом диссертационного совета Д 002.279.04 (специальность 03.02.07 – генетика, медицинские науки) при НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, председателем Проблемной комиссии «Онкология» Научного совета по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера РФ, членом президиума Ассоциации онкологов России, председателем Томского областного общества онкологов, заместителем председателя проблемной комиссии «Опухоли головы и шеи» Научного совета по злокачественным новообразованиям РФ; членом комиссии при губернаторе Томской области по мониторингу достижения Томской областью целевых значений показателей социально-экономического развития, определенных Президентом Российской Федерации; главным внештатным специалистом-онкологом Сибирского федерального округа. Является представителем Российской Федерации в Международной федерации специалистов по опухолям головы и шеи (IFHNOS, USA) и Евразийском сообществе специалистов по опухолям головы и шеи.

Является руководителем 10 федеральных целевых программ (2006–2007, 2010–2012, 2016), интеграционного проекта СО РАМН (2006–2007), исследований, поддержанных 6 грантами РФФИ (2008–2015), грантом Администрации Томской области (2008), грантами РНФ (2016–2018, 2019–2021), ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (2017–2019), ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» (2017–2019, 2019–2020).

Многолетняя плодотворная научная, научно-организаторская и педагогическая деятельность Евгения Лхамацыреновича получила высокую оценку и признание. Он награжден нагрудным знаком «Отличнику здравоохранения» (2004), юбилейной медалью «400 лет городу Томску» (2004), почетной грамотой Государственной думы Томской области (2004), Почетной медалью Р. Вирхова (2005), почетной грамотой профсоюза работников здравоохранения (2009), медалью «За заслуги перед Сибирским медуниверситетом» (2011), благодарностью департамента здравоохранения ТО (2011), серебряным знаком «Герб Томской области» (2012), почетным серебряным орденом «Общественное признание» (2012), является лауреатом премии Томской области в сфере образования и науки (2012), занесен в Книгу почета ФПО Томской области (2013).

Е.Л. Чойнзонов был руководителем Народного штаба общественной поддержки кандидата в президенты РФ В.В. Путина (2012), имеет благодарности президента РФ (2012), Народного штаба общественной поддержки кандидата в президенты РФ (2012), Полномочного представителя Президента РФ в Сибирском федеральном округе (2012), награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени (2015), юбилейной медалью «120 лет ТПУ» (2016), удостоен звания Кавалер Золотого Почетного знака «Достояние Сибири» в номинации «Экология. Здоровье. Спорт» за совершенствование системы медицинского обслуживания населения на территории Сибири» (награда Межрегиональной ассоциации экономического взаимодействия субъектов Российской Федерации «Сибирское соглашение», 2016). Он удостоен почетного звания «Заслуженный ветеран Сибирского отделения РАН» (2017), знака отличия «За заслуги в развитии науки» (ФАНО России,

2017), почетного знака «Гордость Томска» (2017), почетного знака «За заслуги перед Томской областью» (2017), почетной грамоты верхней палаты Российского парламента (2017), звания «Почетный профессор СибГМУ» (2017), грамоты Томской городской палаты общественности за большой вклад в развитие гражданского общества и содействие процветанию города Томска (2017), почетной грамоты ФАНО России (2018), юбилейного памятного знака «Законодательная Дума Томской области. 25 лет» (2019), юбилейного знака «75 лет Томской области» (2019), благодарности Совета ректоров вузов Томской области (2019). Евгений Лхамациренович Чойнзонов – лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий 2020 года за создание фундаментального междисциплинарного биомедицинского подхода к лечению, реконструкции и реабилитации при опухолях органов головы и шеи (2021).

*Редакция «Сибирского онкологического журнала»,
коллектив НИИ онкологии Томского НИМЦ поздрав-
ляют Евгения Лхамациреновича с высокой прави-
тельственной наградой!*