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 ВИНИТИ, 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 30.08.2021 г.
Формат 60x84 1/8.
Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 21,25; усл. печ. л. 19,76; уч.-изд. л. 22,65.
Тираж 1000 экз. Заказ .
Учебная производственная типография ТГУ, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 66.

При перепечатке ссылка на «Сибирский онкологический журнал» обязательна

© Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

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

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

Том 20, № 4 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. Москва, Россия)*
Л.А. Коломиец, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*
М.А. Красильников, *д.б.н., профессор (г. Москва, Россия)*
А.В.Лисица, *д.б.н., академик РАН, профессор (г. Москва, Россия)*
Н.В. Литвяков, *д.б.н. (г. Томск, Россия)*
Л.Н. Любченко, *д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*
В.М. Моисеенко, *д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)*
С.А. Некрылов, *д.и.н., профессор (г. Томск, Россия)*
В.А. Новиков, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*
И.Н. Одинцова, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*
В.М. Перельмутер, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*
И.В.Решетов, *д.м.н., академик РАН, профессор (г. Москва, Россия)*
Е.М. Слонимская, *д.м.н., профессор (г. 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. Тюляндин, *д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*
В.В. Удут, *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. Кжышковска, *д.б.н., профессор (Германия)*
Т. Кондо, *профессор (Япония)*
Г. Марголин, *профессор (Швеция)*
Л. Унгар, *профессор (Венгрия)*
М. Фрейдин, *PhD (Великобритания)*
Т.-Х. Чунг, *профессор (г. Гонконг, Китай)*
Дж. Ша, *MS MD, F.A.C.S. (США)*
А. Шаха, *профессор (Нью Йорк, США)*
А.Ю, *профессор (Тайвань)*

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

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 20, № 4 2021

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: 30.08.2021
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

Editor-in-Chief :
E.L. Choynzonov, *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. Imyanitov, *MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia)*
A.D. Kaprin, *MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)*
L.A. Kolomiets, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*
M.A. Krasilnikov, *PhD, Professor (Moscow, Russia)*
A.V. Lisitsa, *PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)*
N.V. Litvyakov, *PhD, DSc (Tomsk, Russia)*
L.N. Lyubchenko, *MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)*
V.M. Moiseenko, *MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)*
S.A. Nekrylov, *PhD, Professor (Tomsk, Russia)*
V.A. Novikov, *MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)*
I.N. Odintsova, *PhD, DSc (Tomsk, Russia)*
V.M. Perelmuter, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*
I.V. Reshetov, *MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)*
E.M. Slonimskaya, *MD, PhD, Professor (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

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фаттахов Т.А., Миронова А.А., Пьянкова А.И., Шахзадова А.О. Смертность от новообразований в России в 1965–2019: основные структурные изменения и тенденции 5

Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Жуйкова А.С., Полищук Т.В. Оценка социально-экономического ущерба, связанного со смертностью от рака органов дыхания в Томской области в 2005–2016 гг. 21

Мордовский А.А., Аксарин А.А., Парсаданян А.М., Тер-Ованесов М.Д., Троян П.П. Эпидемиологическая характеристика заболеваемости и смертности от рака легкого в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре 30

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Зарубин В.В., Куражов А.П., Завадовская В.Д., Родионова О.В., Тонких О.С., Клиновицкий И.Ю., Зоркальцев М.А., Харитонкин В.И. Контрастная компьютерно-томографическая холангиография в дифференциальной диагностике причин билиарной обструкции злокачественного и доброкачественного генеза 39

Кочкина С.О., Гордеев С.С., Петров К.С., Мамедли З.З. Комбинированное лечение операбельного рака прямой кишки с негативными факторами прогноза: проспективное исследование 49

Державин В.А., Бухаров А.В., Ядрина А.В., Ерин Д.А. Декомпрессивная ламинэктомия у пациентов с метастазами в позвоночник 57

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хоченков Д.А., Волкова М.И., Тимофеев И.В., Ольшанская А.С., Хоченкова Ю.А., Соломко Э.Ш., Ашуба С.А., Матвеев В.Б. Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов первого и второго типов в клетках первичной опухоли у больных раком почки 64

Ложкомоев А.С., Бакина О.В., Казанцев С.О., Иванова Л.Ю., Августинович А.В., Афанасьев С.Г., Спирина Л.В., Добродеев А.Ю. Цитотоксические свойства нанолистовых структур на основе оксидных и гидроксидных фаз алюминия в отношении опухолевых клеток 73

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Ахметзянов Ф.Ш., Каулгуд Х.А., Ахметзянова Ф.Ф. Результаты хирургических вмешательств при раке проксимального отдела желудка без перехода на пищевод 84

Карабут Р.Ю., Важенин А.В., Мозерова Е.Я., Сарычева М.М., Ложков А.А., Максимовская А.Ю., Тимохина Д.М. Особенности лучевой токсичности при проведении лучевой терапии с трастузумабом 91

ОБЗОРЫ

Айнакулова А.С., Кайдарова Д.Р., Жолдыбай Ж.Ж., Иноземцева Н.И., Габдуллина М.О., Карибаев И.М. Возможности современных лучевых методов дополнительной визуализации молочных желез в скрининге рака молочной железы: обзор литературы 99

Румянцев П.О., Бубнов А.А., Свиридов П.В., Никифорович П.А., Трухин А.А., Коренев С.В. Молекулярная визуализация и интраоперационная радионавигация при раке предстательной железы 108

Босиева А.Р., Ермощенкова М.В., Волченко Н.Н., Зикиряходжаев А.Д. Органосохраняющие операции после неоадъювантной лекарственной терапии у больных раком молочной железы 116

Шпилева О.В., Коломиец Л.А., Старцева Ж.А., Чуруксаева О.Н. Локальная гипертермия в лечении местнораспространённого рака шейки матки: современное состояние проблемы 122

Семина Е.В., Данилова Н.В., Олейникова Н.А., Агапов М.А., Рубина К.А. Влияние ожирения на развитие и прогрессию злокачественных новообразований: обзор современных данных и новых терапевтических мишеней 130

Шапошников А.В., Кит О.И., Дженкова Е.А., Легостаева К.В. Онкогенная диагностика и терапия 146

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Васильев Н.В., Вторушин С.В., Анисеня И.И., Ситников П.К., Табакаев С.А., Фролова И.Г., Богоутдинова А.В., Жуйкова Л.Д., Байрамов П.В., Пономарева С.И., Цветухин М.О. Хондроидная липома как псевдосаркома мягких тканей: обзор литературы и клиническое наблюдение 152

Григорьевская З.В., Матвеев В.Б., Сергеев Д.А., Терещенко И.В., Винникова В.Д., Вершинская В.А., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Расширение возможностей противоопухолевого лечения при проведении направленной антимикробной терапии. Описание случая 160

ЮБИЛЕИ

К 80-летию В.Ф. Семиглазова 166

К 70-летию Е.Г. Новиковой 168

CONTENTS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Fattakhov T.A., Mironova A.A., Pyankova A.I., Shahzadova A.O. Cancer mortality in Russia for the period of 1965–2019: main structural changes and trends 5

Zhuikova L.D., Choynzonov E.L., Ananina O.A., Zhuikova A.S., Polychuk T.V. Assessment of social and economic damage associated with mortality from respiratory cancer in the Tomsk region (2005–2016) 21

Mordovsky A.A., Aksarin A.A., Parsadanyan A.M., Ter-Ovanesov M.D., Troyan P.P. Lung cancer incidence and mortality in the Khanty-Mansi autonomous okrug – Yugra 30

CLINICAL STUDIES

Zarubin V.V., Kurazhov A.P., Zavadovskaja V.D., Rodionova O.V., Tonkih O.S., Klinovitsky I.Ju., Zorkaltsev M.A., Haritonkin V.I. Contrast-enhanced computed tomographic cholangiography in differential diagnosis of the malignant and benign causes of biliary obstruction 39

Kochkina S.O., Gordeyev S.S., Petrov K.S., Mammedli Z.Z. Combined treatment of operable rectal cancer with negative prognosis factors: a prospective study 49

Derzhavin V.A., Bukharov A.V., Yadrina A.V., Erin D.A. Decompressive laminectomy in patients with spine metastasis 57

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Khochenkov D.A., Volkova M.I., Timofeev I.V., Olshanskaya A.S., Khochenkova Ю.A., Solomko E.Sh., Ashuba C.A., Matveev V.B. Expression of the vascular endothelial growth factor and its receptors (VEGFR-1 and VEGFR-2) in primary tumor cells in patients with renal cancer 64

Lozhkomoev A.S., Bakina O.V., Kazantsev S.O., Ivanova L.Yu., Avgustinovich A.V., Afanasyev S.G., Spirina L.V., Dobrodeev A.Yu. Cytotoxic properties of nanostructures based on aluminum oxide and hydroxide phases in relation to tumor cells 73

PRACTICE OF ONCOLOGY

Akhmetzyanov F.Sh., Kaulgud H.A., Akhmetzyanova F.F. Surgical outcomes in patients with proximal gastric cancer without esophageal invasion 84

Karabut R.Yu., Vazhenin A.V., Mozerova E.Ya., Sarycheva M.M., Lozhkov A.A., Maksimovskaya A.Yu., Timokhina D.M. Radiation-induced toxicity in breast cancer patients treated with trastuzumab-based chemotherapy 91

REVIEWS

Ainakulova A.S., Kaidarova D.R., Zholdybai Zh.Zh., Inozemtseva N.I., Gabdullina M.O., Karibaev I.M. Role of modern imaging techniques in additional vizualisation of breast cancer: Literature review 99

Rumiantsev P.O., Bubnov A.A., Sviridov P.V., Nikiforovich P.A., Trukhin A.A., Korenev S.V. Molecular imaging and intraoperative radionavigation in prostate cancer 108

Bosieva A.R., Ermoshchenkova M.V., Volchenko N.N., Zikiryahodjaev A.D. Breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients 116

Shpileva O.V., Kolomiets L.A., Startseva Zh.A., Churuksaeva O.N. Local hyperthermia in the treatmnet of locally advanced cervical cancer: current view on the problem 122

Semina E.V., Danilova N.V., Oleinikova N.A., Agapov M.A., Rubina K.A. The relationship between metabolic disorders and tumor progression: review of present data and new therapeutic targets 130

Shaposhnikov A.V., Kit O.I., Dzhenkova E.A., Legostaeva K.V. Cancer–induced diagnostic and therapeutic interventions 146

CASE REPORTS

Vasilyev N.V., Vtorushin S.V., Anisenya I.I., Sitnikov P.K., Tabakaev S.A., Frolova I.G., Bogoutdinova A.V., Zhuikova L.D., Bairamov P.V., Ponomareva S.I., Tsvetukhin M.O. Chondroid lipoma as soft tissue pseudosarcoma: Literature review and case report 152

Grigoryevskaya Z.V., Matveev V.B., Sergeev D.A., Tereshchenko I.V., Vinnikova V.D., Vershinskaya V.A., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Dmitrieva N.V. Antimicrobial therapy during cancer treatment: A case report 160

ANNIVERSANES

80 years V.F. Semiglazov 166

70 years E.G. Novikova 168

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-5-20
УДК: 616-006:312.26 (470)

Для цитирования: *Фаттахов Т.А., Миронова А.А., Пьянкова А.И., Шахзадова А.О.* Смертность от новообразований в России в 1965–2019: основные структурные изменения и тенденции. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 5–20. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-5-20
For citation: *Fattakhov T.A., Mironova A.A., Pyankova A.I., Shahzadova A.O.* Cancer mortality in Russia for the period 1965–2019: main structural changes and trends. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 5–20. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-5-20

СМЕРТНОСТЬ ОТ НОВООБРАЗОВАНИЙ В РОССИИ В 1965–2019: ОСНОВНЫЕ СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ТЕНДЕНЦИИ

Т.А. Фаттахов[1], А.А. Миронова[1], А.И. Пьянкова[1], А.О. Шахзадова[2]

Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», г. Москва, Россия[1]
Россия, 109028, г. Москва, Большой Трехсвятительский переулок, 3. E-mail: timur300385@mail.ru[1]
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия[2]
Россия, 125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, 3[2]

Аннотация

Введение. Неинфекционные заболевания являются причиной большинства смертей в мире. В ближайшем будущем новообразования будут занимать лидирующую позицию в структуре смертности и являться важным препятствием для увеличения ожидаемой продолжительности жизни в большинстве стран мира. В связи с этим **целью нашего исследования** было обозначить структурные изменения и долгосрочные тенденции онкологической смертности в России за 1965–2019 гг. на международном фоне и оценить потенциальный вклад в рост ожидаемой продолжительности жизни полного устранения смертности от новообразований. **Материал и методы.** Использованы возрастные коэффициенты смертности из Российской базы данных по рождаемости и смертности Центра демографических исследований Российской экономической школы; данные об умерших и численности населения по другим странам из Global WHO mortality database; стандартизованная пятилетняя выживаемость из OECD Health Statistics. Использованы методы декомпозиции и стандартизации. **Заключение.** В советский период не наблюдалось прогресса в изменении структуры и уровня онкологической смертности, достигнуть его удалось лишь в постсоветский период. Однако несмотря на сопоставимый уровень смертности от новообразований в России и ЕС, Россия характеризуется низкой долей новообразований в общей структуре смертности; более высокими стандартизованными коэффициентами смертности от новообразований в детском и трудоспособном возрасте; низким средним возрастом смерти и низкой пятилетней выживаемостью по сравнению с другими европейскими странами. Увеличение среднего возраста смерти и пятилетней выживаемости может положительно повлиять на увеличение ожидаемой продолжительности здоровой жизни населения России, но может существенно не повлиять на снижение стандартизованных коэффициентов смертности от новообразований. Поэтому данный класс причин смерти не стоит рассматривать как один из основных резервов роста ожидаемой продолжительности жизни, так как даже полное его устранение в ближайшие годы может обеспечить прирост ожидаемой продолжительности жизни не более чем на 2 года.

Ключевые слова: структура смертности от новообразований, пятилетняя выживаемость, ожидаемая продолжительность жизни, средний возраст умерших, стандартизованный коэффициент смертности.

✉ **Фаттахов Тимур Асфанович**, timur300385@mail.ru

CANCER MORTALITY IN RUSSIA FOR THE PERIOD OF 1965–2019: MAIN STRUCTURAL CHANGES AND TRENDS

T.A. Fattakhov[1], A.A. Mironova[1], A.I. Pyankova[1], A.O. Shahzadova[2]

National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia[1]
3, Bolshoy Trehsvyatitelsky lane, 109028, Moscow, Russia. E-mail: timur300385@mail.ru[1]
Russian Center for Information Technology and Epidemiological Research in Oncology, P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – a branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia[2]
3, 2nd Botkinsky proezd, 125284, Moscow, Russia[2]

Abstract

Introduction. Noncommunicable diseases are the cause of the majority of deaths in the world. In the near future, neoplasms will be a leading cause of death and a challenge for an increasing life expectancy in most countries of the world. In this regard, **we aimed** to analyze the structural changes in cancer mortality in Russia in the period 1965–2019, comparing them with trends in other countries, and to assess the hypothetical gain in life expectancy due to complete eliminating cancer mortality. **Material and Methods.** We used data on the age-specific mortality rates of the Russian Fertility and Mortality database (RusFMD) of the Centre of Demographic Research of the New Economic School (CDR NES). We also used data from international databases: OECD Health Statistics, Global WHO mortality database, European Health for All database and International Agency for Research on Cancer. The analysis was carried out separately for males and females using decomposition and standardization methods. **Conclusion.** During the Soviet era, there were no positive changes in the rate and structure of cancer mortality. A decrease in the age-standardized death rate (ASDR) was achieved only in the post-Soviet period. However, despite the currently comparable cancer mortality rates in Russia and the EU, Russia is characterized by: a lower total number of deaths; higher ASDRs of pediatric cancers; lower average life expectancy; lower five-year survival rate of patients. An increase in the average age at death and five-year survival rate may have a positive effect on an increase in the healthy life expectancy of the Russian population, but may not significantly affect the decrease in the ASDR for cancer. Therefore, these causes of death should not be considered as one of the main reserves for the growth of life expectancy (LE), since even its complete elimination in the coming years can provide an increase in life expectancy by no more than 2 years.

Key words: structure of neoplasm mortality, five-year survival rate, life expectancy, average age of death, age-standardized mortality rate.

Введение

Согласно оценке Международного агентства по исследованию рака IARC (International Agency for Research on Cancer), в 2018 г. в мире было зарегистрировано 18,1 млн новых случаев заболевания злокачественными новообразованиями (ЗНО) и 9,6 млн случаев смерти от ЗНО, т.е. каждая 6-я смерть в мире была вызвана именно этой причиной [1]. По оценкам ВОЗ, в 2015 г. ЗНО являются первой или второй по абсолютным и относительным показателям причиной смерти в возрасте до 70 лет в 91 из 172 стран и еще в 22 странах занимали 3-е или 4-е место [2].

По прогнозам ВОЗ, в период 2015–2030 гг. в мире ожидается рост новых случаев онкологических заболеваний, их абсолютное число возрастет с 14 до 21 млн, число умерших за тот же период возрастет с 8,2 до 13,5 млн [2]. Первая причина столь стремительного роста онкологической заболеваемости и смертности заключается в том, что население мира увеличивается, а вместе с ним увеличивается и число ежегодных смертей. Вторая причина в том, что в мире удалось добиться быстрого прогресса в борьбе с заболеваниями и причинами смерти с низким средним возрастом смерти, от которых люди умирали в более молодом возрасте (например, инфекционные заболевания и внешние причины смерти). Это привело к тому, что люди стали доживать до того возраста, когда основными причинами смерти выступают заболевания с более высоким средним возрастом смерти, например болезни системы кровообращения или новообразования.

С 1965 г. до 1994 г. в России число смертей и общий коэффициент смертности (ОКС) от новообразований неуклонно росли, как и стандартизованный коэффициент смертности (СКС). После чего эти показатели стабилизировались на уровне 290–300 тыс. человек и 200 на 100 тыс. человек в год соответственно, а СКС стал неуклонно снижаться (рис. 1).

Согласно некоторым национальным [3] и международным [4] оценкам, в ближайшее десятилетие численность населения России в отличие от

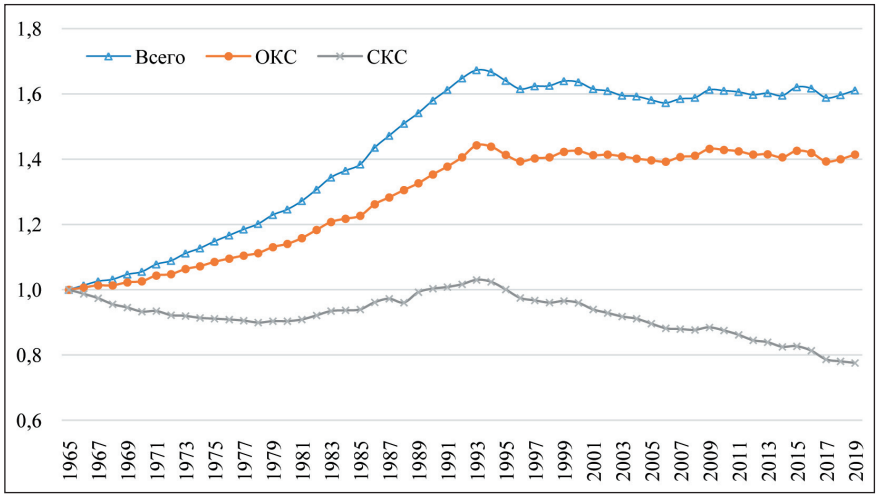


Рис. 1. Изменения числа умерших (всего), общего коэффициента (ОКС) и стандартизованного коэффициента смертности (СКС) от новообразований в России по отношению к 1965 году (1965=1) [5]
Fig. 1. Changes in the number of deaths (total), crude death rate (CDR) and age-standardized death rate (ASDR) from neoplasms in Russia compared to 1965 (1965=1) [5]

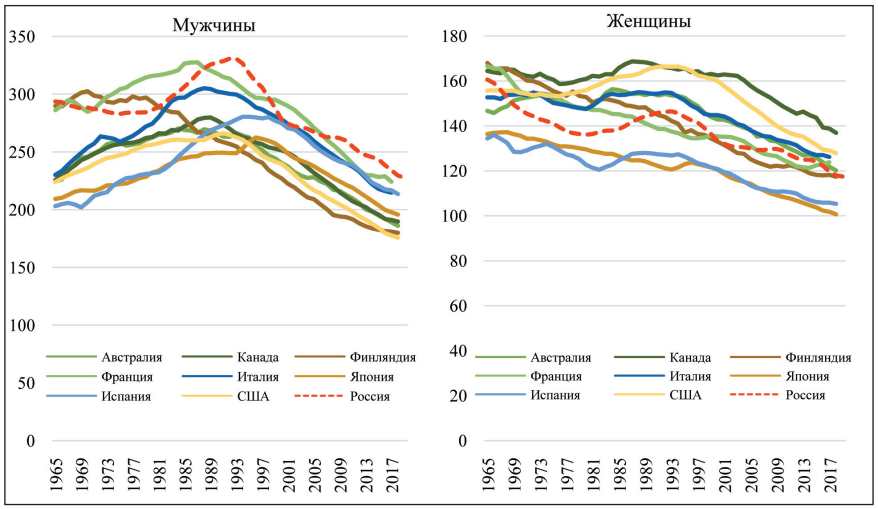


Рис. 2. Стандартизованный коэффициент смертности от новообразований в России и некоторых странах мира (на 100 тыс. человек) [6]
Fig. 2. Age-standardized mortality rate from neoplasms in Russia and some countries of the world (per 100 thousand people) [6]

численности населения мира будет сокращаться. В условиях старения населения число смертей от новообразований в России в ближайшие годы может начать расти [5]. Очень высока вероятность, что эти обстоятельства приведут либо к стабилизации, либо к росту общего коэффициента смертности от новообразований. Динамика СКС от новообразований в ближайшем будущем во многом будет зависеть от интенсивности выявления на ранних стадиях, повышения доступности современных видов лечения, а также появления и распространения новых.

В России уровень СКС от онкологических заболеваний как у мужчин, так и у женщин в 2019 г. был сопоставим с аналогичными показателями в ряде развитых стран, хотя у мужчин и наблюдается небольшое отставание (рис. 2). Среднее значение СКС от онкологических заболеваний в России в 2019 г. для обоих полов было даже ниже, чем в среднем по ЕС, – 158 на 100 тыс. против 162 на 100 тыс. [6]. В то же время смертности от новообразований уделяется все большее внимание в национальных проектах. В национальном проекте «Здравоохранение» поставлена цель снижения показателей смертности населения от новообразований, в том числе от злокачественных, до 185 случаев на 100 тыс. населения [7].

Цель исследования заключалась в описании структурных изменений и долгосрочных тенденций онкологической смертности в России за период 1965–2019 гг. на международном фоне, а также в оценке потенциального вклада в рост ожидаемой продолжительности жизни, который может дать полное устранение смертности от новообразований по сравнению с другими классами причин смерти.

Материал и методы

Анализ возрастных особенностей и структурных изменений смертности от новообразований в России проводился на основе данных об умерших по причинам смерти из Российской базы данных по рождаемости и смертности Центра демографических исследований Российской экономической школы (РосБРиС). Анализ по другим промышленно развитым странам проводился на основе данных об умерших по причинам смерти из международной базы данных Global WHO mortality database (WHO MDB). Сведения об ожидаемой продолжительности жизни в России и других

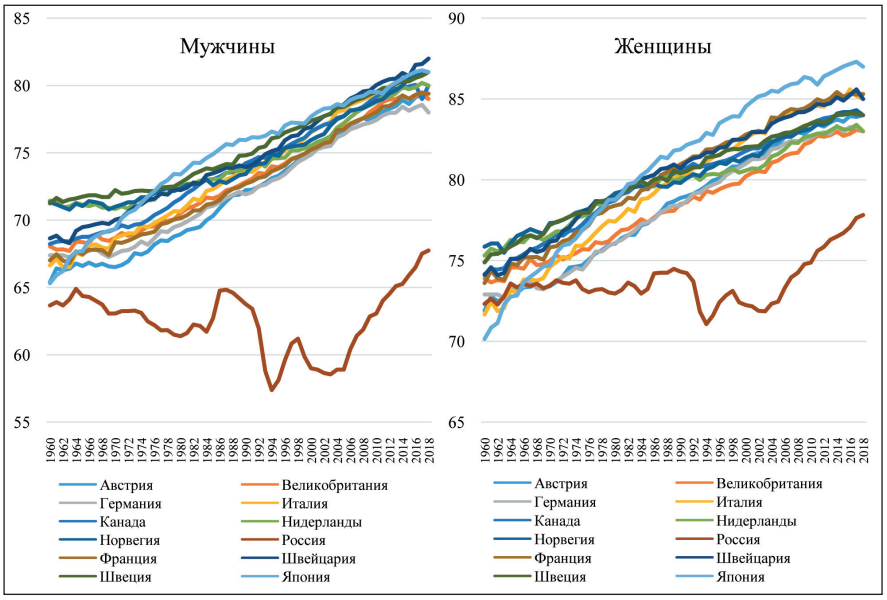


Рис. 3. Ожидаемая продолжительность жизни в России и некоторых странах мира, 1960–2018 (лет) [9]
Fig. 3. Male and female life expectancy in Russia and some countries of the world, 1960–2018 (years) [9]

промышленно развитых странах мира были получены из базы данных Human Mortality Database (HMD). Сравнение по странам стандартизованной пятилетней выживаемости от некоторых форм злокачественных новообразований проводилось на основе оценок OECD Health Statistics.

При расчете СКС был использован Европейский стандарт возрастной структуры население 1976 г., широко применяемый Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Росстатом. Декомпозиция ожидаемой продолжительности жизни по возрастам и причинам смерти выполнена по методу Е.М. Андреева [8]. Средний возраст смерти по причинам рассчитывался на основе таблиц смертности и по отдельным важнейшим группам причин внутри класса новообразования.

Результаты

Динамика ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ)

Данные Human Mortality Database [9] свидетельствуют о том, что в советский период отставание России от других развитых стран по ОПЖ значительно сокращалось в послевоенный период и достигло минимального значения в 1964 г. После чего наметилось отставание России, которое стало неуклонно нарастать. Ожидаемая продолжительность жизни женщин в России в период 1960–2019 гг. то снижалась, то возвращалась к уровню 1964 г., в 1986–1992 гг. даже несколько превышала его. После чего был продолжительный период снижения, и только в 2009 г. ОПЖ вернулась к уровню 1989 г., после чего продолжила расти, достигнув в 2018 г. исторического максимума – 77,8 года. ОПЖ мужчин за период 1965–2012 гг. ни разу не достигла максимального уровня 1964 г. ОПЖ вернулась к нему лишь в 2013 г., после чего отмечался ее беспрерывный рост. В 2018 г. ОПЖ мужчин составила 67,8 года.

В отличие от России, в большинстве развитых стран мира в 1960–1990 гг. ожидаемая продолжительность жизни устойчиво и довольно быстро повышалась. Начиная с 2003 г. отставание России по уровню ОПЖ постепенно сокращается, но пока остается значительным. Так, отставание от стран, в которых ожидаемая продолжительность жизни при рождении превышает 80 лет, в 2003–2005 гг. составляло 13 лет, в 2018 г. – 8 лет (рис. 3).

Вклад снижения смертности от новообразований в изменение ОПЖ в советский период

В советский период (1965–1990 гг.) ожидаемая продолжительность жизни мужчин в России снизилась на 0,9 года, хотя вклад отдельных причин в это снижение был неодинаков. Значительный положительный вклад в изменение ожидаемой продолжительности жизни у мужчин в этот период внесло лишь снижение смертности в детском возрасте (0–14 лет), которое дало 0,89 года, 0,65 из которых было обеспечено снижением младенческой смертности от болезней органов дыхания и пищеварения. Рост смертности в трудоспособном возрасте (20–64 года) внес отрицательный вклад в ожидаемую продолжительности жизни у мужчин, обусловив ее снижение на 1,2 года, преимущественно за счет увеличения смертности от болезней системы кровообращения и внешних причин. Рост смертности в пенсионном возрасте за рассматриваемый период также способствовал снижению ОПЖ у мужчин на 0,6 года, преимущественно за счет болезней системы кровообращения. Смертность от новообразований в пенсионном возрасте внесла незначительный отрицательный вклад в изменение ожидаемой продолжительности жизни у мужчин (-0,2 года).

За тот же период ожидаемая продолжительность жизни женщин увеличилась на 0,9 года, хотя вклад

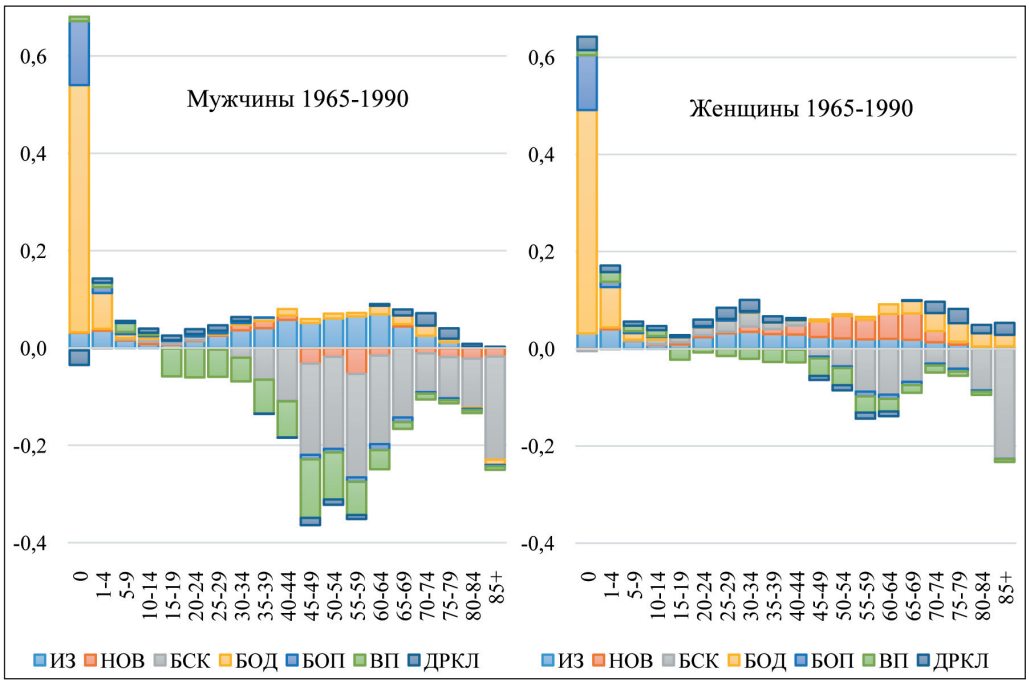


Рис. 4. Вклад отдельных классов причин смерти в изменение ожидаемой продолжительности жизни по возрастным группам, 1990–2019 (лет) [5]. Примечание: ИЗ – инфекционные заболевания; НОВ – новообразования; БСК – болезни системы кровообращения; БОД – болезни органов дыхания; БОП – болезни органов пищеварения; ВП – внешние причины смерти; ДРКЛ – другие классы причин смерти

Fig. 4. Contribution of causes of death to the overall change in life expectancy between 1965–1990 by age groups (years) [5]. Note: ИЗ – infectious diseases; НОВ – neoplasms; БСК – diseases of the circulatory system; БОД – diseases of the respiratory system; БОП – diseases of the digestive system; ВП – external causes of death; ДРКЛ – other classes of causes of death

отдельных причин также был неодинаков. Положительный вклад в изменение ожидаемой продолжительности жизни у женщин в этот период внесли снижение смертности в детском и трудоспособном возрасте. Снижение смертности в детском возрасте дало 0,86 года, из которых 0,64 пришлось на снижение младенческой смертности от болезней органов дыхания и пищеварения. Снижение смертности в трудоспособном возрасте (20–60 лет) внесло незначительный, но положительный вклад в рост ОПЖ у женщин (0,14 года). Преимущественно он был достигнут за счет снижения смертности от инфекционных и онкологических заболеваний. Смертность от внешних причин и болезней системы кровообращения в трудоспособном возрасте за рассматриваемый период выросла. Рост смертности в пенсионном возрасте у женщин за рассматриваемый период способствовал снижению ОПЖ на 0,14 года, преимущественно за счет болезней системы кровообращения (рис. 4).

Таким образом, в этот исторический период значительных успехов в снижении онкологической смертности достигнуто не было.

Вклад снижения смертности от новообразований в изменение ОПЖ в постсоветский период

В постсоветский период (1990–2019 гг.) изменение ожидаемой продолжительности жизни как у мужчин, так и у женщин происходило за счет снижения младенческой смертности, в первую очередь от состояний, возникающих в перинатальный период, а затем также от инфекционных заболеваний и болезней органов дыхания. Снижение смертности в этой группе от данных причин дало прирост ОПЖ для мужчин на 0,9 и для женщин на 0,8 года. Также в постсоветский период росту ОПЖ у мужчин способствовало снижение смертности от внешних причин в возрасте до 60 лет и болезней системы кровообращения в возрасте 50 лет и старше. Суммарно два этих класса причин смерти обусловили 77 % прироста ОПЖ у мужчин, или 4,1 года.

У женщин прирост ОПЖ за рассматриваемый период во многом был обусловлен снижением смертности от болезней системы кровообращения – 86 % (3,1 года), преимущественно в возрасте старше трудоспособного. Снижение смертности от внешних причин также способствовало росту ОПЖ за рассматриваемый период.

Инфекционные заболевания, болезни органов пищеварения и другие причины смерти способствовали снижению ОПЖ в этот период для обоих полов. Уровень смертности от инфекционных заболеваний и болезней органов пищеварения вырос преимущественно в трудоспособном возрасте, от других причин – в старших возрастных группах.

Снижение смертности от новообразований, а соответственно, и его вклад в рост ОПЖ за рассматриваемый период были не столь значительными, как от внешних причин и болезней системы кро-

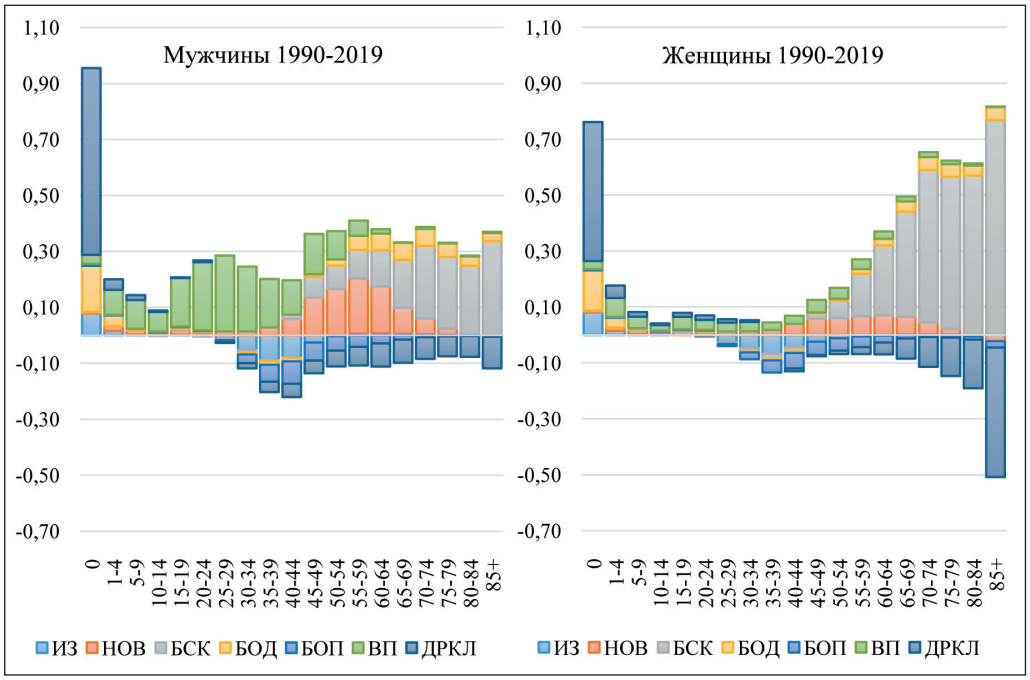


Рис. 5. Вклад отдельных классов причин смерти в изменение ожидаемой продолжительности жизни по возрастным группам, 1990–2019 (лет) [5].

Примечание: ИЗ – инфекционные заболевания; НОВ – новообразования; БСК – болезни системы кровообращения; БОД – болезни органов дыхания; БОП – болезни органов пищеварения; ВП – внешние причины смерти; ДРКЛ – другие классы причин смерти

Fig. 5. Contribution of causes of death to the overall change in life expectancy between 1990–2019 by age groups (years) [5].

Note: ИЗ – infectious diseases; НОВ – neoplasms; БСК – diseases of the circulatory system; БОД – diseases of the respiratory system; БОП – diseases of the digestive system; ВП – external causes of death; ДРКЛ – other classes of causes of death

вообращения, он составил для мужчин и женщин 0,96 и 0,49 года соответственно. Новообразования – единственный класс причин смерти, снижение смертности от которого ежегодно начиная с 1993 г. вносило положительный вклад в изменение ожидаемой продолжительности жизни (рис. 5).

Новообразования в структуре смертности от всех причин

Вклад новообразований в структуру смертности неодинаков в разных возрастных группах. В 2019 г. в возрасте старше 60 лет около 60 % смертей приходится на болезни системы кровообращения и лишь 17,4 % на новообразования. В трудоспособном возрасте новообразования занимают третье место – 16,2 %, уступая болезням системы кровообращения (37,5 %) и внешним причинам (24,2 %). Если доля внешних причин смерти с возрастом снижается, то доля новообразований растет, достигая максимума для мужчин в возрасте 65–69 лет, для женщин – в возрасте 55–69 лет (рис. 6).

В странах с высокой ожидаемой продолжительностью жизни доля умерших от онкологических заболеваний от общего числа умерших значительно выше, чем в России, и имеет устойчивую тенденцию к росту. До 1991 г. Россия по данному показателю была сопоставима с Польшей. В последующие годы доля смертей от новообразований в Польше и других странах неуклонно увеличивалась, в то время как в России рост начался после 2002 г. В Словении, Франции, Нидерландах, Исландии, Ирландии, Дании, Италии и Испании в 2016 г. доля умерших от новообразований выше 30 % [10], тогда как в России она в 2 раза ниже (рис. 7).

При сопоставимых СКС от новообразований России и ЕС низкая доля умерших от новообразований в общей структуре умерших обусловлена высокой смертностью от других причин смерти, прежде всего, от болезней системы кровообращения и внешних причин. В 2019 г. СКС от болезней системы кровообращения в России для обоих полов составил 416,3 на 100 тыс., тогда как в ЕС он был в 2 раза ниже (в 2015 г. 190 на 100 тыс.). СКС от внешних причин смерти в 2019 г. составлял соответственно 86 и 33 умерших на 100 тыс. [11].

Смертность от новообразований в настоящее время в большинстве развитых стран конкурирует с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Начиная с 2000-х гг. в ряде стран, например во Франции (2004), Дании (2008), Нидерландах (2008), Израиле (2009), число смертей от новообразований превысило число смертей от болезней системы кровообращения [10]. В России в отличие от других развитых стран новообразования по абсолютному числу и доле умерших долгое время соперничали с внешними причинами смерти. В 1993–1996 гг. и 1999–2005 гг. наблюдалось превышение числа умерших от внешних причин над числом умерших от новообразований. Однако с 2006 г. новообразова-

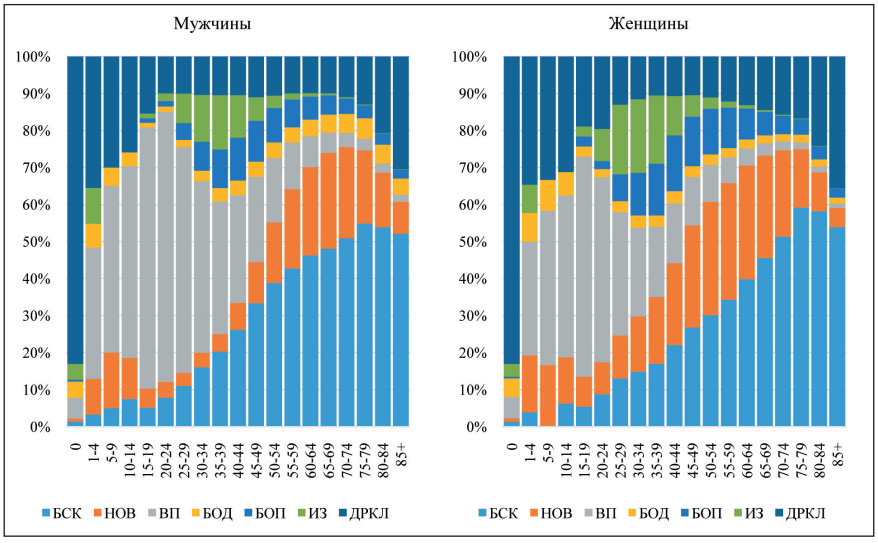


Рис. 6. Возрастная структура смертности по причинам смерти в России, 2019 (%) [6].
Примечание: ИЗ – инфекционные заболевания; НОВ – новообразования; БСК – болезни системы кровообращения; БОД – болезни органов дыхания; БОП – болезни органов пищеварения; ВП – внешние причины смерти; ДРКЛ – другие классы причин смерти
Fig. 6. Age-structure of mortality by causes of death in Russia in 2019, (%) [6].
Note: ИЗ – infectious diseases; НОВ – neoplasms; БСК – diseases of the circulatory system; БОД – diseases of the respiratory system; БОП – diseases of the digestive system; ВП – external causes of death; ДРКЛ – other classes of causes of death

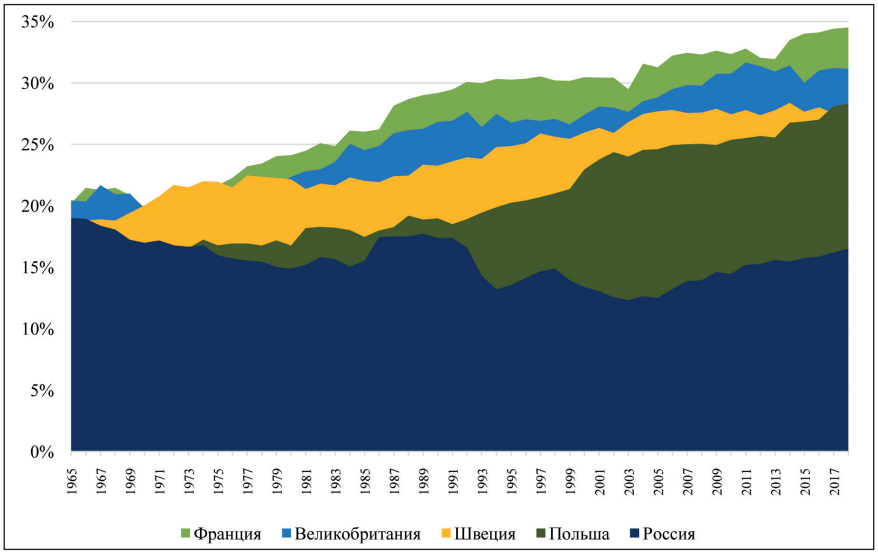


Рис. 7. Динамика доли умерших от новообразований от общего числа умерших по некоторым странам мира, 1965–2019 (%) [5, 10]
Fig. 7. Dynamics of the proportion of deaths from neoplasms out of the total number of deaths in some countries of the world, 1965–2019 (%).
Source: [5, 10]

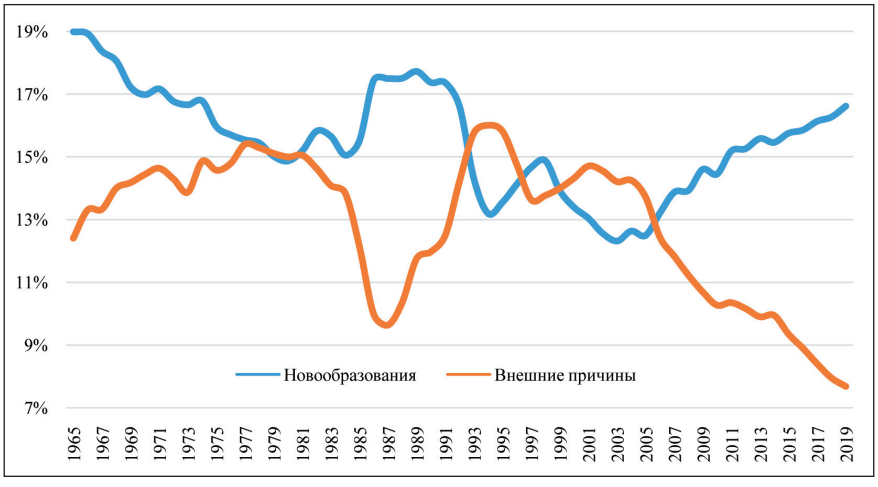


Рис. 8. Доля умерших от новообразований и внешних причин от общего числа умерших в России, 1965–2018 (%) [5]
Fig. 8. The proportion of deaths from neoplasms and external causes of deaths out of the total number of deaths in Russia, 1965–2018 (%) [5]

ния вернулись на второе место в структуре причин смерти, а умершие от внешних причин отодвинулись на третье место, что больше соответствует тенденциям смертности в развитых странах. Однако говорить о конкуренции между новообразованиями и болезнями системы кровообращения в России еще не приходится. В России в ближайшие годы увеличение доли умерших от новообразований в общей структуре смертности может происходить лишь в случае более быстрого снижения смертности от болезней системы кровообращения и внешних причин по сравнению с ЗНО (рис. 8).

При сравнении России с Японией, страной с максимальной ОПЖ в мире, мы видим, что в

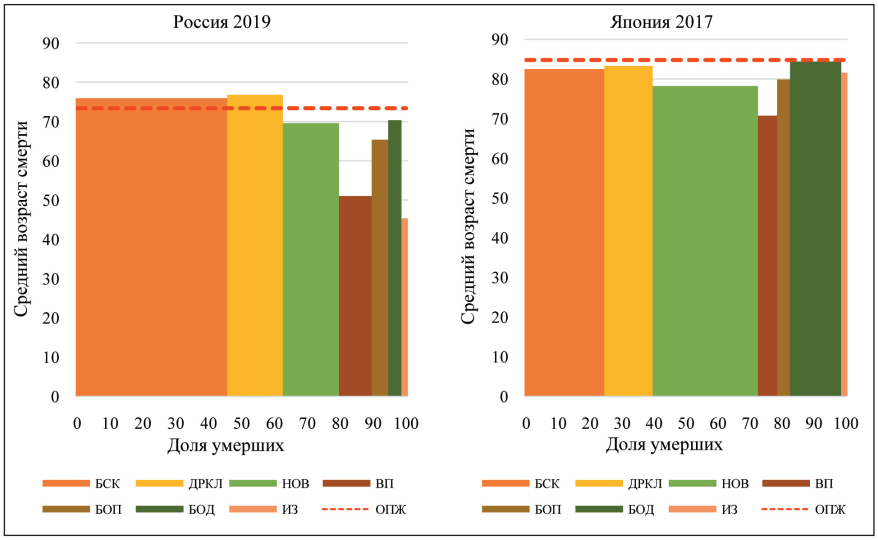


Рис. 9. Распределение смертей по основным классам причин смерти и среднему возрасту смерти (лет) в России (2019) и Японии (2017) [5, 10]
Fig. 9. Distribution of the total number of deaths by main causes-of-death classes and an average age of death in Russia (2019) and Japan (2017) [5, 10]

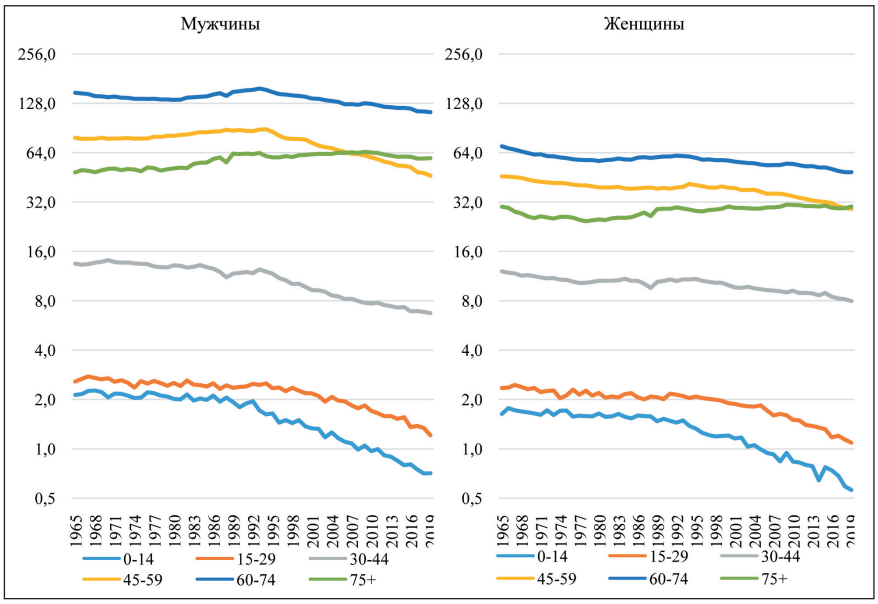


Рис. 10. Динамика возрастных коэффициентов смертности от новообразований в России (логарифмическая шкала) на 100 тыс. чел. [5]
Fig. 10. Dynamics of age-specific mortality rates from neoplasms in Russia (logarithmic scale), deaths per 100,000 [5]

России в 2019 г. почти половина смертей (45 %) приходилась на болезни системы кровообращения, тогда как в Японии этот показатель составляет 24 %. Первое место в структуре причин смерти в Японии занимают новообразования, от них умирает 33 % населения, что в 2 раза больше, чем в России. Средний возраст умерших от всех основных классов причин смерти в Японии намного выше, чем в России. Средний возраст умерших от болезней системы кровообращения в Японии выше, чем в России, на 6,6 года, от ЗНО – на 8,6 года, от болезней органов дыхания – на 14 лет, от болезней органов пищеварения – на 14,5 года, от внешних причин – на 20 лет, от инфекционных заболеваний – на 36 лет (рис. 9).

Половозрастные особенности смертности от новообразований в России

Если говорить о динамике возрастных коэффициентов смертности от новообразований, то важно отметить, что до 1993 г. у мужчин не наблюдалось каких-либо положительных тенденций, более того, смертность в возрастных группах 45–59, 60–74 и 75+ лет росла. У женщин ситуация аналогична мужской за исключением возрастной группы 45–59 лет, где уровень смертности оставался стабильным.

После 1993 г. у мужчин во всех возрастных группах, кроме самой старшей, началось снижение онкологической смертности. Самое быстрое снижение происходило в детском возрасте, где СКС за период 1993–2019 гг. снизился на 60 %. В возрастных группах 15–29, 30–44, 45–59 и 60–74 года снижение СКС в среднем составило 43%. У женщин наблюдались похожие тенденции – очень быстрое снижение СКС от новообразований у детей (на 62 % за рассматриваемый период). Снижение СКС, хотя и не такое быстрое, как у мужчин, наблюдалось в возрастных группах 15–29, 30–44, 45–59 и 60–74 года, в среднем по группам оно составило 30 %. Прогресса в снижении СКС от новообразований у лиц старше 75 лет за рассматриваемый период практически нет (рис. 10).

Несмотря на снижение детской смертности от новообразований в России, СКС остается выше среднеевропейского уровня. У детей уровень СКС от новообразований в России сопоставим с такими странами, как Украина, Болгария, Эстония, где он составляет около 4 на 100 тыс. В Швейцарии, Бельгии, Австрии значение СКС в соответствующей возрастной группе в два раза ниже [11].

В России СКС от новообразований в возрасте 25–64 года как для мужчин, так и для женщин тоже выше среднеевропейского уровня. По этому показателю Россия сопоставима со странами Восточной Европы, где среднее значение СКС для мужчин составляет 200 на 100 тыс., для женщин – 110 на 100 тыс. Наименьший уровень смертности от новообразований в трудоспособном возрасте наблюдается в Швеции, Норвегии, Финляндии, Швейцарии. В этих странах СКС для мужчин от новообразований не превышает 100 на 100 тыс., для женщин – 80 на 100 тыс. [11].

В России СКС от новообразований в возрасте 65 лет и старше для мужчин сопоставим с аналогичными показателями в таких странах, как Великобритания, Греция, Италия (1295 на 100 тыс.), у женщин – с показателем, фиксируемым в Греции, Молдавии, Португалии (600 на 100 тыс.) в 2018 г. Вероятнее всего, относительно низкие значения СКС в старшем возрасте достигаются за счет относительно высокой смертности в трудоспособном возрасте.

Структура смертности от злокачественных новообразований

Структура смертности по нозологиям от злокачественных новообразований мужского и женского населения существенно различается. У мужчин ЗНО трахеи, бронхов и легкого – лидирующая причина, уносящая ежегодно более 40 тыс. жизней. Далее следуют ЗНО желудка, предстательной железы и ободочной кишки, от которых в 2018 г. умерло 40 тыс. мужчин. У женщин лидирующей причиной смерти среди всех нозологий является рак молочной железы, от которого в 2018 г. умерло 22 тыс. Далее следуют ЗНО ободочной кишки, желудка и трахеи бронхов и легкого, от которых в том же году умерло 35 тыс. женщин [12] (табл. 1).

Структура смертности от новообразований по полу и возрасту также имеет свои особенности.

Таблица 1/Table 1

Число и доля умерших от различных нозологий от общего числа умерших от ЗНО в России, 2018 [12]

The number and proportion of deaths from different nosologies of the total number of deaths from cancer in Russia, 2018 [12]

ЗНО, Мужчины/ Cancer, males	Число умерших/ The number of deaths	Доля умерших/ Mortality rate	ЗНО, Женщины/ Cancer, females	Число умерших/ The number of deaths	Доля умерших/ Mortality rate
Трахея, бронхи, легкое/ Trachea, bronchi, lung	41501	25,9	Молочная железа/Breast	22295	16,3
Желудок/Stomach	16572	10,4	Ободочная кишка/Colon	13376	9,8
Предстательная железа/Prostate	13007	8,1	Желудок/Stomach	11514	8,4
Ободочная кишка/Colon	10156	6,3	Трахея, бронхи, легкое/ Trachea, bronchi, lung	9990	7,3
Поджелудочная железа/Pancreas	9328	5,8	Поджелудочная железа/Pancreas	9291	6,8
Прямая кишка/Rectum	8453	5,3	Лимфатическая и кроветворная ткань/ Lymphatic and hematopoietic tissue	8143	5,9
Губа, полость рта, глотка/ Lip, oral cavity, pharynx	8200	5,1	Прямая кишка/Rectum	7836	5,7
Лимфатическая и кроветворная ткань/ Lymphatic and hematopoietic tissue	8028	5,0	Яичник/Ovary	7616	5,6
Печень/Liver	5941	3,7	Тело матки/Endometrium	6897	5,0
Пищевод/Esophagus	5575	3,5	Шейка матки/Cervix	6392	4,7
Почка/Kidney	5319	3,3	Печень/Liver	4238	3,1
Мочевой пузырь/Bladder	4846	3,0	Головной мозг/Brain	4151	3,0
Головной мозг/Brain	4104	2,6	Почка/Kidney	3271	2,4
Гортань/Larynx	3804	2,4	Губа, полость рта, глотка/ Lip, oral cavity, pharynx	2090	1,5
Меланома кожи/Skin melanoma	1747	1,1	Меланома кожи/Skin melanoma	2012	1,5

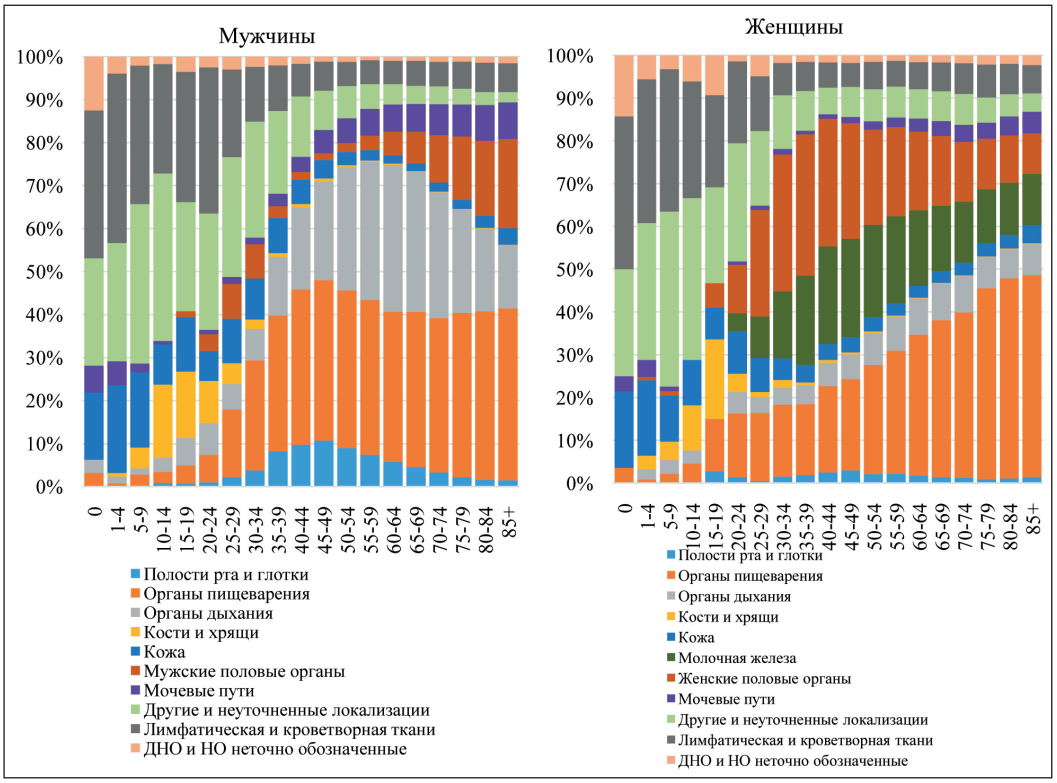


Рис. 11. Возрастная структура смертности от новообразований в России, 2019 (%) [11]
Fig. 11. Age-specific structure of mortality from neoplasms in Russia, 2019 (%) [11]

В возрастах до 30 лет доминирует смертность от ЗНО лимфатической и кроветворной ткани, головного мозга и других отделов центральной нервной системы. Также в возрасте 15–30 лет у женщин существенна роль ЗНО шейки матки и яичника. От 40 до 60 лет в структуре мужской смертности от новообразований доминируют опухоли трахеи, бронхов, легкого и желудка. У женщин на первое место выходят опухоли молочной железы и шейки матки. После 60 лет у мужчин опухоли трахеи, бронхов, легкого и желудка продолжают занимать лидирующие позиции, но к ним присоединяется ЗНО предстательной железы. У женщин наиболее частой причиной смерти остается рак молочной железы. Однако все большее значение в этом возрасте приобретают ЗНО органов пищеварения, прежде всего ободочной кишки и желудка (рис. 11).

У мужчин с 1965 по 2019 г. значительное снижение СКС отмечено от ЗНО органов пищеварения (со 167 до 83 на 100 тыс.). С 1994 г. стабильно снижается СКС от ЗНО органов дыхания (со 117 до 63 на 100 тыс.) и от ЗНО костей и суставных хрящей (с 3,5 до 0,7 на 100 тыс.). Значительно медленнее снижается СКС от ЗНО мочевых путей (с 20 до 15 на 100 тыс.). СКС от ЗНО полости рта и глотки с конца 1980-х по 2019 г. остается стабильным на уровне 11 на 100 тыс. Единственной причиной, по которой наблюдается непрерывный рост СКС

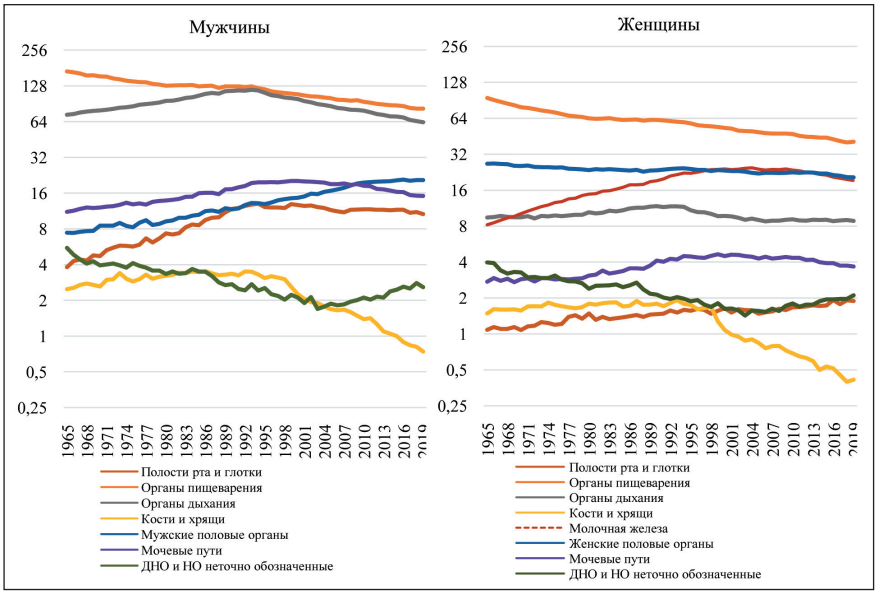


Рис. 12. СКС от основных онкологических нозологий в России по полу, 1965–2019, на 100 тыс. человек (логарифмическая шкала) [5]
Fig. 12. ASDRs from major neoplasms in Russia by gender, 1965–2019, per 100,000 inhabitants (logarithmic scale) [5]

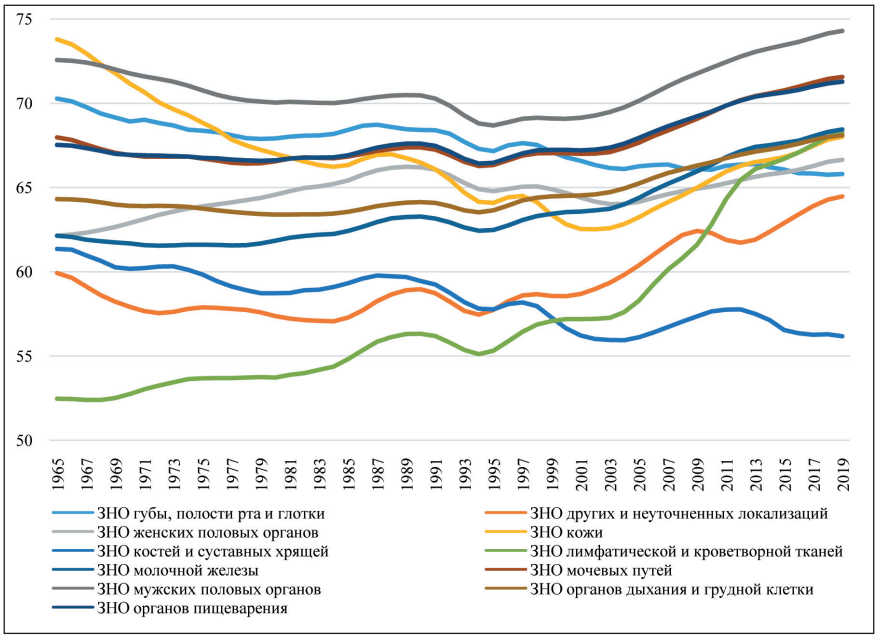


Рис. 13. Динамика среднего возраста смерти от некоторых злокачественных новообразований в России, 1965–2019 (лет) [5]
Fig. 13. Dynamics of the average age of death from some malignant neoplasms in Russia, 1965–2019 (years) [5]

с 1965 по 2019 г., является СКС от ЗНО мужских половых органов, который вырос с 7,4 до 20,6 на 100 тыс. Также с 2003 по 2019 г. вырос СКС от доброкачественных образований и новообразований, неточно обозначенных с 1,7 до 2,6 на 100 тыс.

У женщин с 1965 по 2019 г., как и у мужчин, отмечено более выраженное снижение смертности от ЗНО органов пищеварения (с 91 до 41 на 100 тыс.).

В 1990-е гг. наблюдалось снижение СКС от ЗНО органов дыхания, но с начала 2000-х СКС стабилизировался на уровне 9 на 100 тыс., что соответствует уровню 1960–1970-х гг. С 1993 г. так же, как и у мужчин, достаточно быстро снижается СКС от ЗНО костей и суставных хрящей (с 2 до 0,4 на 100 тыс.). С 2000 г. наблюдается медленное снижение СКС от ЗНО мочевых путей (с 4,5 до 3,7 на 100 тыс.). С 2006 г. начал снижаться СКС от ЗНО молочной железы (с 24 до 20 на 100 тыс.). С 2014 г. наблюдается снижение СКС от ЗНО женских половых органов (с 22 до 20 на 100 тыс.). Единственной причиной, по которой наблюдается непрерывный рост СКС с 1965 по 2019 г. у женщин, является ЗНО полости рта и глотки. СКС за рассматриваемый период вырос с 1,1 до 1,9 на 100 тыс. С 2003 г. наблюдается рост СКС от доброкачественных образований и новообразований, неточно обозначенных. СКС для этой нозологии за данный период вырос с 1,4 до 2,1 на 100 тыс. (рис. 12).

Самый высокий средний возраст умерших среди всех онкологических нозологий наблюдается при ЗНО мужских половых органов, в 2019 г. он составил 74,3 года. Далее следуют ЗНО мочевых путей и органов пищеварения, средний возраст – 71 год. Самый низкий средний возраст умерших характерен для ЗНО костей и суставных хрящей, в 2019 г. он составил 56,2 года. Следует отметить, что с начала 2000-х гг. средний возраст умерших растет при онкологических нозологиях, кроме ЗНО губы и полости рта и ЗНО костей и суставных хрящей. Особенно быстро растет средний возраст умерших от ЗНО лимфатической и кроветворной ткани (рис. 13).

Несмотря на рост среднего возраста умерших от онкологических причин, отставание России от Японии и от других развитых стран мира остается значительным. Так, средний возраст умерших от ЗНО желудка для всего населения России в 2019 г. составил 71,2 года, тогда как в большинстве развитых стран он, как правило, выше 75 лет. Средний возраст умерших от ЗНО трахеи, бронхов и легкого, молочной железы, шейки матки в России сопоставим лишь со странами Восточной Европы (табл. 2).

Пятилетняя выживаемость при некоторых злокачественных новообразованиях

Если СКС от новообразований снижается, а распространенность заболевания растет, как это происходит в России, то выживаемость больных раком тоже должна расти. Есть два ключевых фактора, которые могут способствовать росту пятилетней выживаемости: более раннее выявление и/или улучшение методов лечения. Один из способов проверить, увеличивается ли выживаемость только за счет ранней диагностики, – это посмотреть, как меняется выживаемость при ЗНО каждой стадии во времени. Если бы ранняя диагностика была единственной причиной улучшения ситуации, то не наблюдалось бы увеличения выживаемости при запущенных новообразованиях. Так как в России данные о контингентах больных и умерших по стадиям в половозрастном разрезе официально не публикуются, то проверить данную гипотезу пока не представляется возможным. Исследования, проводимые в других странах, показывают, что рост выживаемости, как правило, сопровождается

Таблица 2/Table 2

Средний возраст смерти от новообразований и некоторых ЗНО в России (2019) и некоторых странах мира (2017) [10]

Average age of death from neoplasms and some malignant neoplasms in Russia (2019) and some countries of the world (2017) [10]

Страна/ Country	Новообразования/ Neoplasms	ЗНО желудка/ Gastric cancer	ЗНО трахеи, бронхов и легкого/ Tracheal, bronchial and lung cancer	ЗНО молочной железы/ Breast cancer	ЗНО шейки матки/ Cervical cancer
Япония/Japan	78,2	78,9	78,8	71,0	68,2
Австралия/Australia	77,7	76,9	76,5	75,1	69,7
Швеция/Sweden	77,2	74,9	75,7	75,0	69,3
Финляндия/Finland	76,3	75,3	75,1	73,5	66,4
Нидерланды/Netherlands	76,1	76,4	74,3	74,2	68,7
Испания/Spain	76,1	76,6	73,0	74,8	68,6
Австрия/Austria	75,8	76,3	72,5	75,5	70,9
Португалия/Portugal	74,7	74,9	71,9	72,8	66,7
Польша/Poland	73,3	73,1	71,3	72,8	67,5
Венгрия/Hungary	71,0	73,3	68,9	71,3	63,4
Россия/Russia	69,6	71,2	68,7	69,0	59,8

Таблица 3/Table 3

Стандартизованная пятилетняя выживаемость населения в возрасте 15+ от некоторых злокачественных новообразований в России и некоторых странах мира, 2010–2014 (%) [6]

Standardized 5-year survival rate of cancer patients aged 15+ in Russia and some countries of the world in 2010–2014, (%) [6]

Страна/ Country	ЗНО молочной железы/ Breast cancer	ЗНО шейки матки/ Cervical cancer	ЗНО толстой кишки/ Colon cancer	ЗНО прямой кишки/ Rectal cancer	Острый лимфобластный лейкоз/ Acute lymphoblastic leukemia	ЗНО легкого/ Lung cancer	ЗНО желудка/ Gastric cancer
Австрия/Austria	84,8	63,9	63,7	64,2	90,8	19,7	35,4
Бельгия/Belgium	86,4	65,4	67,9	66,6	93,0	18,2	37,5
Чехия/Czech Republic	81,4	61,0	56,1	52,3	94,0	10,6	20,6
Дания/Denmark	86,1	69,5	61,6	64,8	87,7	16,6	19,9
Финляндия/Finland	88,5	67,4	64,9	64,4	88,6	13,0	25,7
Франция/France	86,7	65,0	63,7	60,9	91,1	17,3	26,7
Германия/Germany	86,0	65,2	64,8	62,3	84,2	18,3	33,5
Израиль/Israel	88,0	66,6	71,7	67,8	87,9	26,6	32,3
Италия/Italy	86,0	66,8	64,2	61,3	87,8	15,9	30,5
Япония/Japan	89,4	71,4	67,8	64,8	87,6	32,9	60,3
Корея/Korea	86,6	77,3	71,8	71,1	84,4	25,1	68,9
Канада/Canada	88,6	67,3	67,0	67,1	88,2	21,3	29,5
Норвегия/Norway	87,2	73,2	64,9	68,3	83,0	18,1	26,2
Испания/Spain	85,3	64,6	63,3	59,5	84,7	13,5	27,2
Швеция/Sweden	88,8	68,3	64,9	64,7	89,0	19,5	24,8
Швейцария/ Switzerland	86,2	71,4	67,3	67,3	90,3	20,4	32,2
США/USA	90,2	62,6	64,9	64,1	89,5	21,2	33,1
Россия/Russia	70,8	57,7	44,9	41,9	76,9	13,7	21,0

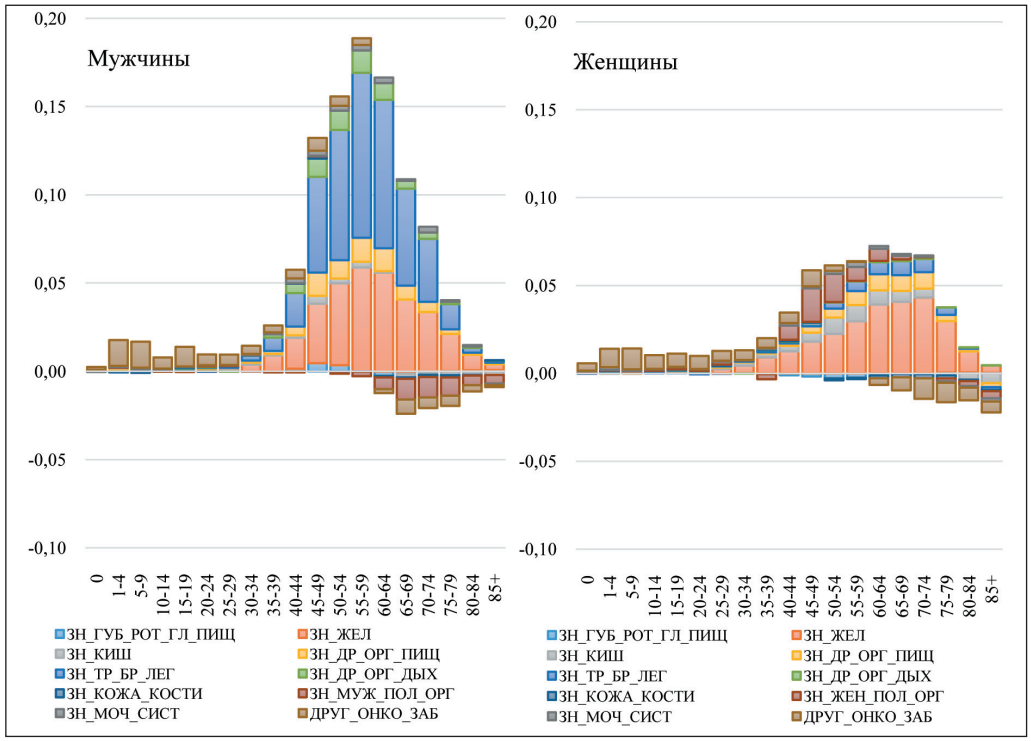


Рис. 14. Вклад изменений смертности по выделенным группам онкологических нозологий в изменение ожидаемой продолжительности жизни за 1990–2018 гг. по возрастным группам, (лет) [5]. Примечание: ЗН_ГУБ_РОТ_ГЛ_ПИЩ – злокачественные новообразования ротовой полости, глотки, пищевода; ЗН_ЖЕЛ – злокачественные новообразования желудка; ЗН_КИШ – злокачественные новообразования кишечника; ЗН_ДР_ОРГ_ПИЩ – злокачественные новообразования других органов пищеварения; ЗН_ТР_БР_ЛЕГ – злокачественные новообразования трахеи, бронхов и легкого; ЗН_ДР_ОРГ_ДЫХ – злокачественные новообразования других органов дыхания; ЗН_КОЖА_КОСТИ – злокачественные новообразования кожи, костей и суставных хрящей; ЗН_МУЖ_ПОЛ_ОРГ – злокачественные новообразования мужских половых органов; ЗН_МОЧ_СИСТ – злокачественные новообразования мочеполовой системы; ДРУГ_ОНКО_ЗАБ – другие онкологические заболевания

Fig. 14. Contribution of mortality changes by groups of neoplasms to the change in life expectancy between 1990–2018 by age group, (years) [5]. Note: ЗН_ГУБ_РОТ_ГЛ_ПИЩ – malignant neoplasms of the oral cavity, pharynx, esophagus; ЗН_ЖЕЛ – malignant neoplasms of the stomach; ЗН_КИШ – intestinal malignant neoplasms; ЗН_ДР_ОРГ_ПИЩ – malignant neoplasms of other digestive organs; ЗН_ТР_БР_ЛЕГ – malignant neoplasms of the trachea, bronchi and lung; ЗН_ДР_ОРГ_ДЫХ – malignant neoplasms of other respiratory organs; ЗН_КОЖА_КОСТИ – malignant neoplasms of the skin, bones and articular cartilage; ЗН_МУЖ_ПОЛ_ОРГ – malignant neoplasms of the male genital organs; ЗН_МОЧ_СИСТ – malignant neoplasms of the genitourinary system; ДРУГ_ОНКО_ЗАБ – other oncological diseases

улучшением ситуации при ЗНО всех стадий, следовательно, лечение тоже дает свой вклад [13, 14].

В США, Канаде, Австралии, Новой Зеландии, а также в Финляндии, Исландии, Норвегии и Швеции при большинстве ЗНО пятилетняя выживаемость остается одной из самых высоких в мире. В России за периоды с 2000–2004 гг. по 2010–2014 гг. выросла пятилетняя выживаемость при некоторых онкологических нозологиях (ЗНО толстой кишки, прямой кишки, острый лимфобластный лейкоз) [6]. Однако отставание России от развитых стран по данному показателю остается существенным. Например, в Японии пятилетняя выживаемость при раке легкого составляет 32 %, в Южной Корее и Израиле – около 25 %, в среднем по странам ОЭСР – около 20 %, тогда как в России – 14 % [6]. Пятилетняя выживаемость при раке желудка в Японии и Южной Корее превышает 60 %, в России – 21,9 %; при раке молочной железы в США, Австралии, Японии, Исландии, Швеции выживают примерно 90 %, в России – 70,8 % (табл. 3).

Вклад снижения смертности от основных онкологических нозологий в рост ОПЖ

Уровень и динамика смертности от отдельных онкологических нозологий различны, поэтому эти показатели по-разному влияют на изменение продолжительности жизни мужчин и женщин. За период 1990–2019 гг. положительный вклад в рост ожидаемой продолжительности жизни мужчин от снижения смертности от новообразований составил 0,97 года. Наибольший вклад внесли ЗНО трахеи, бронхов и легкого (0,45 года прироста ОПЖ) и рак желудка (0,34 года прироста ОПЖ). Незначительный, но отрицательный вклад внесли ЗНО кожи и мужских половых органов. У женщин в аналогичный период также отмечается положительное влияние снижения смертности от новообразований на показатель ожидаемой продолжительности жизни, которое обусловило рост на 0,5 года. ЗНО желудка внесли наибольший вклад в прирост ОПЖ – 0,3 года. Вклад других нозологий у женщин был незначительным (рис. 14).

Таблица 4/Table 4

Гипотетический прирост ОПЖ в результате полного устранения какой-либо причины смерти в России в 2018 (годы) [5]

Hypothetical increase in life expectancy as a result of the complete elimination of any cause of death in Russia, 2018 (years) [5]

Заболевания/Diseases	Мужчины/ Males	Женщины/ Females	Оба пола/ Both sexes
Инфекционные заболевания/Infectious diseases	0,65	0,48	0,59
Новообразования/Neoplasms	2,55	2,38	2,51
Болезни системы кровообращения/Diseases of the circulatory system	9,05	8,80	9,22
Болезни органов дыхания/Diseases of the respiratory system	0,70	0,42	0,58
Болезни органов пищеварения/Diseases of the digestive system	0,97	0,86	0,95
Внешние причины смерти/Внешние причины смерти	2,89	1,04	2,11
Другие классы причин смерти/Other classes of causes of death	2,49	3,50	3,10

Как показывают результаты анализа таблиц смертности по причинам, наибольший гипотетический вклад в рост ОПЖ в России при полном устранении какой-либо причины даст устранение смертности от болезней системы кровообращения, тогда как устранение новообразований может дать только 2,6 года прироста ОПЖ для мужчин и 2,4 года – для женщин. Устранение внешних причин может дать для мужчин больше (2,9 года), чем устранение новообразований, а для женщин меньше (1 год) (табл. 4).

Таким образом, даже полное устранение смертности от онкологических заболеваний в ближайшем будущем не даст ускоренного роста ожидаемой продолжительности жизни в стране. Ускоренный рост возможен пока только за счет снижения смертности от других, не онкологических причин. Это не означает, что борьба с онкологическими заболеваниями должна быть прекращена. В структуре смертности от новообразований, как было показано выше, также существуют значительные резервы снижения смертности.

Заключение

К основным достижениям советского здравоохранения в период 1965–1990 гг. можно отнести: снижение детской смертности, в особенности младенческой; снижение смертности взрослого населения от инфекционных заболеваний; снижение смертности детей и молодого трудоспособного населения от болезней органов пищеварения. В советский период не удалось достичь значимых сдвигов в структуре и динамике онкологической смертности. Переломный момент наступил в 1993 г., когда началось снижение СКС от ЗНО трахеи, бронхов и легкого, которое в сумме со снижением смертности от ЗНО желудка стало оказывать положительное влияние на снижение СКС от новообразований в целом. В этот период СКС от новообразований в России снижался быстрее, чем в большинстве странах ОЭСР и ЕС [10]. Второй переломный момент наступил в начале 2000-х гг., когда средний возраст умерших от всех основных онкологических нозологий начал плавно расти. Несмотря на положительные тенденции в смертности от новообразований в 1990-х и 2000-х гг. между Россией и странами Запада продолжают существовать значительные различия, к ним относятся: низкая доля новообразований в общей структуре смертности; более высокие СКС от новообразований в детском и трудоспособном возрасте; низкий средний возраст умерших; низкая пятилетняя выживаемость.

Увеличение среднего возраста смерти и пятилетней выживаемости может положительно повлиять на увеличение ожидаемой продолжительности жизни населения России, но может и существенно не повлиять на снижение СКС от новообразований. Поэтому данный класс причин смерти не стоит рассматривать как один из основных резервов роста ОПЖ, так как даже полное ее устранение в ближайшие годы может обеспечить прирост ОПЖ не более чем на 2 года. Достижение ожидаемой продолжительности в 78 или 80 лет в России возможно только при снижении смертности от тех причин, где отставание России является наибольшим.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *International Agency for Research on Cancer (IARC).* All Cancers [Internet]. URL: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf (cited 10.09.2020).

2. *Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.

3. *Федеральная служба государственной статистики (Росстат).* Демография. [Интернет]. URL: http://old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/# (дата обращения 10.09.2020). [*Federal State Statistics Service (Rosstat).* Demography. [Internet]. URL: http://old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/# (cited 09.10.2020). (in Russian).].

4. *World* Population Prospects 2019 [Internet]. URL: https://population.un.org/wpp/Download/ (cited 10.09.2020).

5. *Центр демографических исследований Российской Экономической Школы.* Российская база данных по рождаемости и смертности [Интернет]. URL: http://demogr.nes.ru/index.php/ru/demogr_indicat/data_description (дата обращения 10.09.2020). [*Centre of Demographic Research of the New Economic School.* The Russian Fertility and Mortality database of the (RusFMD CDR NES) [Internet]. URL: http://demogr.nes.ru/index.php/ru/demogr_indicat/data_description (cited 10.09.2020). (in Russian)].

6. *Organization* for economic cooperation and development (OECD) [Internet]. URL: https://stats.oecd.org (cited 10.09.2020).
7. *Указ* Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204 О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года [Интернет]. URL: http://static.kremlin.ru/media/acts/files/0001201805070038.pdf (дата обращения 10.09.2020). [Decree of the President of the Russian Federation of 07.05.2018 No. 204 On national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024 [Internet]. URL: http://static.kremlin.ru/media/acts/files/0001201805070038.pdf (cited 09.10.2020).]
8. *Андреев Е.М.* Метод компонент в анализе продолжительности жизни. Вестник статистики. 1982; 9: 42–47. [*Andreev E.M.* Metod component v analize prodolzhitel'nosti zhizni. Vestnik statistiki. 1982; (9): 42–47. (in Russian)].
9. *Human* Mortality Database (HMD) [Internet]. URL: https://www.mortality.org/ (cited 09.10.2020).
10. *Global* WHO mortality database [Internet]. URL: https://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/ (cited 09.10.2020).
11. *European* Health for All database (HFA-DB) data source [Internet]. URL: https://gateway.euro.who.int/en/hfa-explorer/ (cited 09.10.2020).
12. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2018 году. М., 2019. 250 с. [*Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2018. Moscow: 2019. 250 p. (in Russian)].
13. *Jemal A., Ward E.M., Johnson C.J., Cronin K.A., Ma J., Ryerson B., Mariotto A., Lake A.J., Wilson R., Sherman R.L., Anderson R.N., Henley S.J., Kohler B.A., Penberthy L., Feuer E.J., Weir H.K.* Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. J Natl Cancer Inst. 2017 Sep 1; 109(9): djx030. doi: 10.1093/jnci/djx030.
14. *Rutter C.M., Johnson E.A., Feuer E.J., Knudsen A.B., Kuntz K.M., Schrag D.* Secular trends in colon and rectal cancer relative survival. J Natl Cancer Inst. 2013 Dec 4; 105(23): 1806–13. doi: 10.1093/jnci/djt299.

Поступила/Received 06.11.2020
Принята в печать/Accepted 02.02.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фаттахов Тимур Асфанович, младший научный сотрудник, Институт демографии, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» (г. Москва, Россия). E-mail: timur300385@mail.ru. SPIN-код: 8849-2335. Researcher ID (WOS): K-2966-2015. ORCID: 0000-0001-8267-9413. Author ID (Scopus): 57200243147.
Миронова Анна Алексеевна, научный сотрудник, Институт демографии, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9919-8905. Researcher ID (WOS): K-3683-2015. ORCID: 0000-0002-7182-4643. Author ID (Scopus): 56528048800.
Пьянкова Анастасия Ивановна, научный сотрудник, Институт демографии, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4758-4885. ORCID: 0000-0002-2633-2789. Researcher ID (WOS): K-3201-2015. Author ID (Scopus): 57200246795.
Шахзадова Анна Олеговна, научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Фаттахов Тимур Асфанович: разработка концепции научной работы, анализ данных, статистическая обработка данных, написание текста статьи.
Миронова Анна Алексеевна: разработка концепции научной работы, литературный обзор, написание текста статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Пьянкова Анастасия Ивановна: разработка концепции научной работы, сбор статистического материала, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Шахзадова Анна Олеговна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование
Статья подготовлена в рамках программы фундаментальных исследований НИУ ВШЭ.
Конфликт интересов
Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Timur A. Fattakhov, Junior Researcher, Institute of Demography, National Research University Higher School of Economics (Moscow, Russia). E-mail: timur300385@mail.ru. Researcher ID (WOS): K-2966-2015. ORCID: 0000-0001-8267-9413. Author ID (Scopus): 57200243147.
Anna A. Mironova, Researcher, Institute of Social Policy, National Research University Higher School of Economics (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): K-3683-2015. ORCID: 0000-0002-7182-4643. Author ID (Scopus): 56528048800.
Anastasia I. Pyankova, Researcher, Institute of Demography, National Research University Higher School of Economics (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2633-2789. Researcher ID (WOS): K-3201-2015. Author ID (Scopus): 57200246795.
Anna O. Shahzadova, Researcher, Russian Center for Information Technology and Epidemiological Research in Oncology, P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – a branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Timur A. Fattakhov: study conception and design, data analysis, statistical analysis, writing of the manuscript.
Anna A. Mironova: study conception, literature review, writing of the manuscript, critical revision of manuscript for important intellectual content.
Anastasia I. Pyankova: study conception, data collection and statistical analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.
Anna O. Shakhzadova: study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Funding
The article was prepared within the framework of HSE program of fundamental research.
Conflict of interest
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-21-29
УДК: 616.2-006.6:314.4(571.16)

Для цитирования: *Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Жуйкова А.С., Полищук Т.В.* Оценка социально-экономического ущерба, связанного со смертностью от рака органов дыхания в Томской области в 2005–2016 гг. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 21–29. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-21-29
For citation: *Zhuikova L.D., Choynzonov E.L., Ananina O.A., Zhuikova A.S., Polychuk T.V.* Assessment of social and economic damage associated with mortality from respiratory cancer in the Tomsk region (2005–2016). Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 21–29. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-21-29

ОЦЕНКА СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО УЩЕРБА, СВЯЗАННОГО СО СМЕРТНОСТЬЮ ОТ РАКА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ В 2005–2016 гг.

Л.Д. Жуйкова[1], Е.Л. Чойнзонов[1,2], О.А. Ананина[1], А.С. Жуйкова[2], Т.В. Полищук[1]

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия[1]
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: zhuikovalili@mail.ru[1]
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия[2]
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2[2]

Аннотация

Актуальность. Для системного анализа проводимых противораковых мероприятий значимой составляющей является оценка влияния смертности на среднюю продолжительность предстоящей жизни, свидетельствующей о социально-экономическом состоянии в регионе. **Материал и методы.** Проведен анализ социально-экономического ущерба, причиненного смертностью от рака гортани (РГ) и легкого (РЛ) в Томской области с 2005 по 2016 г. на основании базы данных популяционного областного ракового регистра и территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Томской области. **Результаты.** С 2005 по 2016 г. потери мужского трудоспособного населения варьировали от 106,0 (2012–13 гг.) до 161,5 (2008–09 гг.) человеко-лет жизни в связи со смертностью от РГ и от 1058,5 (2013–14 гг.) до 1576,3 (2006–07 г.) человеко-лет – от РЛ. Женская популяция в трудоспособном возрасте теряла до 34,0 (2013–14 гг.) человеко-лет жизни в связи со смертностью от РГ и от 1445,3 (2005–06 гг.) до 2553,9 (2015–16 гг.) человеко-лет – от РЛ. Среднее количество недожитых лет в трудоспособном возрасте в связи с преждевременной гибелью одного мужчины составило 6,1 ± 2,0 года от РГ и 6,2 ± 1,3 – от РЛ, одной женщины – 4,6 ± 0,9 года от РГ и 6,2 ± 0,3 года – от РЛ. Экономические потери, связанные со смертностью от рака органов дыхания (РОД), составили 2 251,97 млн руб.: 202,07 млн руб. – от РГ и 2049,9 млн руб. – от РЛ. **Заключение.** Анализ количественной оценки потерь, в том числе финансовых, связанных со смертностью от РГ и РЛ, позволяет региональным органам здравоохранения разрабатывать и внедрять противораковые мероприятия с целью максимально эффективного использования средств на профилактику, лечение и реабилитацию онкологических больных.

Ключевые слова: социально-экономический ущерб, злокачественные новообразования, рак гортани, рак легкого, Томская область.

Жуйкова Лилия Дмитриевна, E-mail: zhuikovalili@mail.ru

ASSESSMENT OF SOCIAL AND ECONOMIC DAMAGE ASSOCIATED WITH MORTALITY FROM RESPIRATORY CANCER IN THE TOMSK REGION (2005–2016)

L.D. Zhuikova[1], E.L. Choynzonov[1,2], O.A. Ananina[1], A.S. Zhuikova[2], T.V. Polychuk[1]

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[1]
5, Kooperativny Street, 634050, Tomsk, Russia. E-mail: zhuikovalili@mail.ru[1]
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia[2]
2, Moscow Trakt, 634050, Tomsk, Russia[2]

Abstract

Introduction. A significant component in the system analysis of anti-cancer activities is the assessment of the impact of mortality on life expectancy, which indicates the social and economic situation in the region. **Material and Methods.** The economic damage caused by laryngeal and lung cancer mortality in the Tomsk region for the period 2005–2016 was analyzed using the database of the Regional Cancer Registry and Local Agency of Federal State Statistics Service of the Tomsk region. **Results.** The loss of the male working population ranged from 106.0 (2012–2013) to 161.5 (2008–2009) person/years of lifetime from larynx cancer and from 1058.5 (2013–2014) to 1576.3 (2006–2007) person/years of lifetime from lung cancer. The female working population lost up to 34.0 (2013–2014) person/years of lifetime due to mortality from larynx cancer and from 1445.3 (2005–2006) to 2553.9 (2015–2016) person/years of lifetime from lung cancer. The average number of undelivered years in working age due to the premature death of one man averaged 6.1 ± 2.0 years from larynx cancer and 11.1 ± 1.3 from lung cancer, one woman averaged 4.6 ± 0.9 years from larynx cancer and 6.2 ± 0.3 years from lung cancer. Economic losses associated with mortality from cancer of the respiratory system amounted to 2.251.97 million rubles: 202.07 million rubles from laryngeal cancer and 2.049.90 million rubles from lung cancer. **Conclusion.** The quantitative analysis of social and economic losses associated with mortality from cancer of the respiratory system enables the Regional Health Authorities to develop and implement anti-cancer interventions to maximize the use of funds for the prevention, treatment and rehabilitation of cancer patients.

Key words: social and economic damage, malignant neoplasms, laryngeal cancer, lung cancer, Tomsk region.

Актуальность

Стратегия развития здравоохранения определяет приоритетные направления: сохранение и укрепление здоровья населения, увеличение продолжительности жизни, снижение уровня смертности [1, 2]. Для решения поставленных задач при организации противораковых мероприятий необходима оценка социально-экономических потерь, связанных со смертностью от злокачественных новообразований.

По данным Международного агентства по изучению рака, лидирующие позиции в мире по заболеваемости (11,6 %) и смертности (18,4 %) занимает рак органов дыхания (РОД) – гортани, трахеи, бронхов и легкого. В 2018 г. в мире зарегистрировано около 2,3 млн заболевших и 1,9 млн умерших от рака легкого и гортани [3], в России – 68,8 тыс. и 54,8 тыс. соответственно [4]. В Томской области экономические потери, связанные с лечением больных РОД, с проведением профилактических и реабилитационных мероприятий, длительной утратой трудоспособности, инвалидизацией населения, с преждевременной смертностью, определяют высокую социальную значимость данной патологии [5–7]. В 2016 г. в Томской области стандартизованные показатели (СП) заболеваемости РОД составили 36,7 $^{0}/_{0000}$ (РФ – 27,2 $^{0}/_{000}$), смертности – 26,0 $^{0}/_{0000}$ (РФ – 20,8 $^{0}/_{0000}$) соответственно. Удельный вес РОД в структуре онкологической заболеваемости составил 11,4 % (РФ – 10,9 %), смертности – 21,4 % (РФ – 19,1 %).

В 2016 г. число заболевших РОД в Томской области (n=615) было на 25,3 % больше, чем в 2005 г. (n=491): 80,8 % составляли лица мужского, 19,2 % – женского пола. В динамике с 2005 по 2016 г. у женщин наблюдалось статистически значимое увеличение количества заболевших (2005 г. – 80; 2016 г. – 131, $p<0,05$), у мужчин статистически значимого увеличения заболевших не наблюдалось, что свидетельствует о стабилизации процесса (2005 г. – 411; 2016 г. – 484, $p>0,05$).

Среди мужчин в повозрастной структуре ЗНО удельный вес онкопатологии дыхательной системы увеличивается с 1,6 % в 20–24 года до 27,6 % в 55–59 лет и снижается до 13,7 % в 85 лет и старше. У женщин наибольшая доля заболевания – в воз-

растной группе 80–84 года (6,7 %) и 85 лет и старше (6,7 %), наименьшая – в 30–34 года (0,8 %) [6].

В России в ходе исследования выяснилось, что наибольший ущерб экономике приносит смертность от рака легкого у мужчин ($1,2 млрд, 24 % общего ущерба от мужской смертности от онкозаболеваний) [8]. Несмотря на значительный прогресс в противоопухолевом лечении, заметного увеличения выживаемости и снижения смертности не наблюдается [9–13]. Низкая выживаемость больных раком органов дыхания и высокая смертность [14–18] оказывают влияние на величину невосполнимых потерь населения с увеличением экономического ущерба [19]. Экономические потери, связанные с преждевременной смертью, определяются тем размером национального дохода, который могли бы произвести умершие лица до достижения ими пенсионного возраста, т.е. за предстоящий трудовой период.

Цель исследования – анализ социально-экономического ущерба в связи со смертностью от злокачественных новообразований органов дыхания населения Томской области.

Материал и методы

Исходными данными послужили сведения об умерших от всех причин за 2005–16 гг., умерших от ЗНО в целом, РГ, РЛ, данные о родившихся, половозрастном составе населения, валовом региональном продукте на душу населения. Информацию предоставил территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Томской области (Томскстат) [22]. Социально-экономический ущерб в связи со смертностью от РОД рассчитан с использованием методики расчета «утраченного жизненного потенциала в связи со смертностью от злокачественных новообразований» [20, 21]. Стандартизованный показатель потерь человеко-лет жизни рассчитывали по формуле

$$R_c = 1000 \sum (R_x N_x^c : N^c N_x),$$

где R_x – потери человеко-лет жизни в связи со смертностью от определенной болезни в возрасте x;
N_x – численность населения в возрасте x;
N^c и N_x^c – численность населения-стандарта общая и в возрасте x.

Утраченный жизненный потенциал определяется как сумма произведений средней продолжительности жизни при условии исключения определенной болезни как причины смерти $(e_x^0)'$ на число умерших от нее (n_x) в возрасте x:

$$R = \sum R_x = \sum n_x (e_x^0)',$$

где R_x – потери человеко-лет жизни в связи со смертностью от данной болезни в возрасте x.

Экономические потери $(H)'$ – размер условно непроизведенного национального дохода, который не произвели умершие до достижения ими пенсионного возраста:

$$H' = \frac{H}{N} \sum_i \sum_x n_x \left({}_k e^0 x \right)',$$

где H – национальный доход; N – численность работающих; n_x – число умерших в возрасте x, $({}_k e^0{}_x)'$ – гипотетическая средняя длительность предстоящего периода трудоспособности при условном устранении определенной болезни как причины смерти.

Статистический анализ проводился в программе Excel. Количественные данные представлены в виде M ± m, где M – среднее значение, m – ошибка среднего. Оценка социально-экономического ущерба в динамике проводилась с помощью линейного регрессионного анализа. Изменение анализируемого показателя за определенный период рассматривалось как статистически значимое, если соответствующая регрессионная модель была статистически значимой, $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Для системного анализа проводимых противораковых мероприятий значимой составляющей является оценка влияния смертности на среднюю продолжительность предстоящей жизни, уровень которой свидетельствует о социально-экономическом состоянии в регионе [19]. Проведен анализ социально-экономического ущерба, причиненного смертностью от злокачественных новообразований гортани и легкого на территории Томской области в период с 2005 по 2016 г.

Оценка социально-экономических последствий смертности от рака гортани мужского населения показала, что среднее число потерянных лет на одного умершего увеличилось с 10,5 в период 2005–06 гг. до 12,2 лет в 2015–16 гг., наибольший показатель за изучаемый период отмечен в 2007–08 гг. (14,2 лет), наименьший – в 2009–10 гг. – в 1,5 раза меньше. В динамике рост показателя статистически не значим ($p=0,857$). Величина среднего числа потерянных лет жизни одного умершего в трудоспособном возрасте также повысилась с 4,7 лет в 2005–06 гг. до 8,6 лет (в 1,8 раза) в 2015–16 гг., что составляет максимальную величину за исследуемый период. В то же время величина среднего числа потерянных лет жизни одного умершего в трудоспособном возрасте оказалась статистически не значима ($p=0,105$). Вероятно, это может быть связано с нелинейным характером изменения данного показателя за изучаемый период времени.

Условное устранение ЗНО гортани как причины смерти мужского населения повысило бы среднюю продолжительность жизни новорожденного мальчика на 0,12 года за изучаемый период ($p=0,052$). Абсолютное количество потерь мужского населения (человеко-лет), связанных со смертностью от РГ, за 12-летний временной интервал повысилось

незначительно – на 2,7 %, максимальные потери наблюдались в 2007–08 гг. – 921,4 человеко-лет (p=0,943).

Трудоспособная когорта мужской популяции теряла от 95,9 в 2009–10 гг. до 159,9 человеко-лет (в 1,7 раза больше) в 2005–06 гг. (p=0,197). Стандартизованный показатель (и показатель на 1000 населения) потерь человеко-лет жизни в целом и в трудоспособном возрасте был стабилен и составлял в среднем за период 1,0 и 2,0 человеко-лет соответственно.

Экономические потери, связанные с преждевременной смертью от РГ, определяемые размером национального дохода, который могли произвести умершие лица до достижения ими пенсионного возраста, за изучаемый период составили 182,72 млн руб. и увеличились в 2,1 раза – с 20,18 в 2005–06 гг. до 42,15 млн руб. в 2015–16 гг. В динамике наблюдается статистически значимый рост экономических потерь, связанный с преждевременной смертью от РГ (p=0,018) (табл. 1).

В результате оценки социально-экономических потерь от смертности от рака легкого мужского населения отмечено, что среднее число потерянных лет на одного умершего увеличилось с 9,7 в период 2005–06 гг. до 12,3 года в 2015–16 гг. Наибольший показатель за изучаемый период отмечен в 2007–08 гг. (12,8 года). Величина среднего числа потерянных лет жизни одного умершего в трудоспособном возрасте изменялась в диапазоне от 6,3 года до 6,2 года, что свидетельствует об относительной стабильности этого показателя. Условное устранение ЗНО легкого как причины смерти мужского населения могло бы увеличить среднюю про-

Таблица 1/Table 1

Таблица дожития мужского населения при исключении смертности от рака гортани (2005–16 г.)

Life table of the male population excluding mortality from laryngeal cancer (2005–16)

Наименование показателя/ Indicator name			Временной период, годы /Years					
			2005–06	2007–08	2009–10	2011–12	2013–14	2015–16
Прирост средней продолжительности предстоящей жизни новорожденного, годы/ Increase in the average life expectancy of a newborn, years			0,034	0,066	0,030	0,231	0,181	0,195
Прирост средней продолжительности предстоящего периода трудоспособности, годы/ Increase in the average duration of the coming period of working capacity, years			0,003	0,004	0,005	0,008	0,008	0,008
Среднее число потерянных лет жизни одного умершего/ Average number of years of life lost per deceased			10,5	14,2	9,3	12,2	11,4	12,2
Среднее число потерянных лет жизни одного умершего в трудоспособном возрасте/ Average number of years of life lost by one deceased of working age			4,7	6,0	4,8	7,1	5,5	8,6
Потери человеко-лет жизни (утраченный жизненный потенциал)/ Loss of person-years of life (lost life potential)	Общие/ Total	Абсолютное число/ Absolute number	724,6	921,4	519,6	622,5	841,8	731,0
		На 1000 населения/ Per 1000 population	1,0	1,2	0,7	0,8	1,1	1,0
		Стандартизованный показатель/ Standardized index	1,0	1,4	0,6	0,8	1,1	1,0
	В трудоспособном возрасте/ Working age	Абсолютное число/ Absolute number	159,9	149,8	95,9	134,1	126,7	112,0
		На 1000 населения/ Per 1000 population	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
		Стандартизованный показатель/ standardized index	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2
Размер условно непроизведенного национального дохода за два года, млн руб. в ценах текущих лет/ The size of the conditionally unproduced national income for two years, million rubles in prices of current years			20,18	25,34	18,74	35,77	40,54	42,15
Размер валового регионального продукта на душу населения за два года, тыс. руб. в ценах текущих лет/ Gross regional product per capita for two years, thousand rubles in prices of current years			339, 79	451, 23	509, 87	667, 15	778, 48	883, 80

должительность жизни новорожденного мальчика на 0,9 года за изучаемый период. Абсолютное количество общих потерь мужского населения, связанных со смертностью от РЛ, за 12-летний временной интервал повысилось на 27,1 % – с 6674,4 до 8445,6 человеко-лет. В трудоспособном возрасте абсолютное число потерь мужского населения снизились в 1,2 раза – с 1520,5 до 1273,6 человека-лет с максимальными показателями в 2007–08 гг. – 1576,3 человеко-лет (p=0,070). Стандартизованный показатель в общих потерях незначимо увеличился с 10,0 до 11,0 человеко-лет (p=0,659), а в трудоспособном возрасте снизился с 1,9 до 1,7 (p=0,140).

Экономический ущерб, связанный с преждевременной смертью мужчин от РЛ, обусловленный размером национального дохода, который могли произвести умершие до достижения ими пенсионного возраста, за изучаемый период составил 1 863,33 млн руб. и увеличился в 3 раза – с 191,85 в 2005–06 гг. до 479,42 млн руб. в 2015–16 гг. и был максимальным за весь период исследования (p=0,008). Увеличение экономического ущерба в основном связано с ростом размера валового регионального продукта на душу населения (табл. 2).

Социально-экономические последствия смертности от РОД женского населения ниже, чем мужского, по причине значительно более низкого количества погибших от рака гортани и рака легкого. Анализ показал, что среднее число потерянных лет жизни на одну умершую от РГ снизилось с 28,7 в 2005–06 гг. до 22,7 лет в 2015–16 гг., с наибольшим показателем в 2013–14 гг. – 30,3 года. Величина среднего числа потерянных лет жизни в трудоспособном возрасте в динамике также снизилась и в среднем за период составила 6,3 года. Условное устранение РГ как причины смерти

Таблица 2/Table 2

Таблица дожития мужского населения при исключении смертности от рака легкого (2005–16 г.)

Life table of the male population excluding mortality from lung cancer (2005–16)

Наименование показателя/ Indicator name			Временной период, годы /Years					
			2005–06	2007–08	2009–10	2011–12	2013–14	2015–16
Прирост средней продолжительности предстоящей жизни новорожденного, годы/ Increase in the average life expectancy of a newborn, years			0,47	0,69	0,96	1,12	1,07	1,22
Прирост средней продолжительности предстоящего периода трудоспособности, годы/ Increase in the average duration of the coming period of working capacity, years			0,08	0,08	0,08	0,07	0,06	0,08
Среднее число потерянных лет жизни одного умершего/ Average number of years of life lost per deceased			9,7	12,8	10,0	10,9	10,7	12,3
Среднее число потерянных лет жизни одного умершего в трудоспособном возрасте/ Average number of years of life lost by one deceased of working age			6,3	6,4	5,8	5,3	5,9	6,2
Потери человеко-лет жизни (утраченный жизненный потенциал)/ Loss of person-years of life (lost life potential)	Общие/ Total	Абсолютное число/ Absolute number	6674,4	8990,7	6933,5	7055,8	6827,4	8445,6
		На 1000 населения/ Per 1000 population	9,2	12,1	9,0	9,3	8,9	11,1
		Стандартизованный показатель/ Standardized index	10,0	13,4	8,7	9,3	9,0	11,0
	В трудоспособном возрасте/ Working age	Абсолютное число/ Absolute number	1520,5	1576,3	1453,1	1125,9	1058,5	1273,6
		На 1000 населения/ Per 1000 population	2,4	2,5	2,3	1,8	1,7	2,1
		Стандартизованный показатель/ standardized index	1,9	2,0	1,8	1,4	1,4	1,7
Размер условно непроизведенного национального дохода за два года, млн руб. в ценах текущих лет/ The size of the conditionally unproduced national income for two years, million rubles in prices of current years			191,85	269,34	283,82	300,32	338,58	479,42
Размер валового регионального продукта на душу населения за два года, тыс. руб. в ценах текущих лет/ Gross regional product per capita for two years, thousand rubles in prices of current years			339, 79	451, 23	509, 87	667, 15	778, 48	883, 80

женского населения увеличило бы среднюю продолжительность жизни новорожденной девочки в среднем за период на 0,001 года. Потери женского населения от смертности от РГ в среднем за период составили 118,3 человеко-лет, наибольшие потери отмечены в 2013–14 гг. (242,10 человеко-лет). Максимальные потери женщин трудоспособного возраста наблюдались в 2013–14 гг. – 34,0 человеко-лет. Экономический ущерб, связанный с преждевременной смертью женщин от РГ, составил 19,35 млн руб., он увеличился в 1,5 раза – с 1,82 млн руб. в 2005–06 гг. до 2,79 млн руб. в 2015–16 гг.

Анализ социально-экономических последствий смертности от рака легкого женского населения показал, что среднее число потерянных лет на одну умершую увеличилось с 9,9 в период 2005–06 гг. (минимальное за исследуемый период) до 15,5 лет в 2015–16 гг. (максимальное). Величина среднего числа потерянных лет жизни одного умершего в трудоспособном возрасте изменялась в диапазоне – от 5,0 лет (2011–12 гг.) до 6,6 года (2013–14 гг.) ($p=0,863$), и можно говорить об относительной стабильности этого показателя. Условное устранение ЗНО легкого как причины смерти среди женщин повысило бы среднюю продолжительность жизни новорожденной девочки в среднем на 0,2 года. Абсолютное количество потерь женского населения, связанных со смертностью от РЛ, за 12 лет повысилось в 1,8 раза – с 1445,3 до 2553,9 человеко-лет в 2015–16 гг., составив максимальный ущерб за изучаемый период (СП на 1000 трудоспособного женского населения увеличился в 1,5 раза – с 1,7 до 2,5). Потери женской популяции в трудоспособном возрасте (среднее значение – 128,1 человеко-лет) в динамике остались без статистически значимых изменений. Потери общего показателя на 1000 населения увеличились с 1,7 (2005–06 гг.) до 2,8 (2015–16 гг.) человеко-лет, потери показателя на 1000 населения в трудоспособном возрасте в динамике не изменились и в среднем составили 0,2 человека-лет. Общие потери стандартизованного показателя в динамике за период увеличились с 1,6 до 2,5 человеко-лет, в трудоспособном возрасте стандартизованный показатель увеличился с 0,1 до 0,2 человеко-лет.

Экономический ущерб, связанный с преждевременной смертью женщин от РЛ, в соответствии с национальным доходом, который могли произвести умершие до достижения ими пенсионного возраста, за изучаемый период составил 186,57 млн руб. и увеличился в 3 раза – с 16,21 млн руб. в 2005–2006 г. до 47,93 млн руб. (максимальная величина) в 2015–16 г. ($p<0,001$). Таким образом, с 2005 по 2016 г. экономические потери, связанные со смертностью от рака органов дыхания, на оба пола составили 2251,97 млн руб.: 202,07 млн руб. – от РГ и 2049,90 млн руб.– от РЛ (рис. 1).

Расчеты экономического ущерба носят условный характер, однако анализ количественной оценки потерь, в том числе финансовых, связанных со смертностью от рака гортани и легкого, позволяет региональным органам здравоохранения оценить ситуацию соотношения затрат на диагностику и лечение ЗНО органов дыхания и нанесенного от смертности этой категории пациентов ущерба с формированием системы эффективного лечебно-диагностического процесса, совершенствования и повышения доступности противоопухолевого лечения [23].

На современном этапе рациональное применение ресурсов здравоохранения актуально, как и в другой области народного хозяйства. По нашим расчетам, среднегодовой ущерб от смертности от РЛ составил 170,8 млн руб. По мнению проф. К.К. Лактионова, финансовые затраты на современное лечение больных РЛ на территории с численностью населения 1 млн жителей при соблюдении клинических рекомендаций должны составлять 270,5 млн руб. [24]. Сложность этой задачи обусловлена социальной направленностью противораковой борьбы: любые медицинские мероприятия из гуманных соображений должны проводиться,

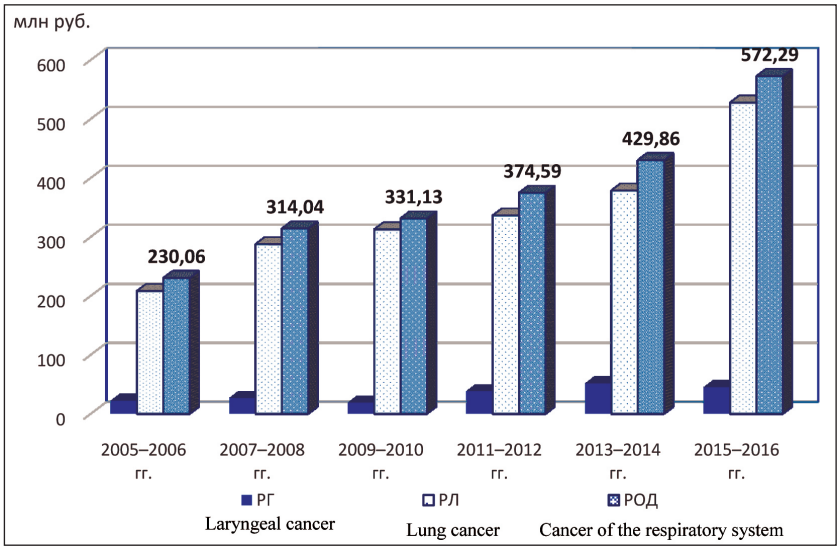


Рис. 1. Экономические потери в связи со смертностью от рака органов дыхания в Томской области (2005–2016 г.) в динамике
Fig. 1. Economic losses due to mortality from respiratory cancer in the Tomsk region (2005–2016) in dynamics

прежде всего, из интересов здоровья людей. Однако постановка вопроса о максимально эффективном использовании средств на профилактику, лечение и реабилитацию пациентов вполне разумна. При этом финансирование этапа профилактики и мероприятий по ранней диагностике значительно снизит затраты на лечение, в том числе паллиативное [25–27]. Важной задачей является оценка вклада национального здравоохранения в прогресс современного российского общества на основе экономической оценки потерь от заболеваемости, смертности и результативности от их снижения [28].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Жигулев А.Н., Мишланов В.Ю., Орлов О.А., Каткова А.В.* Отдельные демографические показатели, факторы риска и современные направления в скрининге злокачественных новообразований (Обзор литературы). Практическая онкология. 2018; 19 (1): 46-57. [*Zhigulev A.N., Mishlanov V.Yu., Orlov O.A., Katkova A.V.* Selected demographic indicators, risk factors and current trends in screening for malignant neoplasms (Literature review). Practical Oncology. 2018; 19 (1): 46–57. (in Russian)].

2. *Афанасьева Л.Н., Гольдерова А.С., Бурнашева Л.С., Николаева Т.И., Мыреева С.А., Винокуров М.М., Макарова Н.Н., Иванов П.М.* Злокачественные новообразования, как важнейшая социально-экономическая проблема на Севере. Якутский медицинский журнал. 2019; 4: 6–10. [*Afanas'eva L.N., Gol'derova A.S., Burnasheva L.S., Nikolaeva T.I., Myreeva S.A., Vinokurov M.M., Makarova N.N., Ivanov P.M.* Malignant neoplasms as the most important socio-economic problem in the North. Yakut Medical Journal. 2019; 4: 6–10. (in Russian)]. doi: 10.25789/YMJ.2019.68.01.

3. *GLOBOCAN* 2018. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer 2018 [Internet]. URL: http://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-bar (Cited 17.04.2019).

4. *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., Starinskij V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow, 2019. 250 p. (in Russian)].

5. *Чойнзонов Е.Л., Жуйкова Л.Д., Одинцова И.Н.* Смертность населения Томской области от злокачественных новообразований дыхательной системы. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 5–10. [*Choynzonov E.L., Zhuikova L.D., Odintsova I.N.* Mortality from respiratory system cancer in the Tomsk region. Siberian Journal of Oncology.2018; 17 (3): 5–10. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-5-10.

6. *Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Одинцова И.Н.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями органов дыхания в Томской области (2005–2016 г.). Вопросы онкологии. 2018; 64 (6): 732-738. [*Choynzonov E.L., Pisareva L.F., Zhuikova L.D., Ananina O.A., Odincova I.N.* Incidence of respiratory system cancer in the Tomsk region (2005–2016). Problems in Oncology. 2018; 64 (6): 732–738. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2018-64-6-732-738.

7. *Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуйкова Л.Д., Одинцова И.Н., Ананина О.А.* Рак гортани в Томской области: оценка онкологической помощи на основе показателей выживаемости (2004–2013 г.). Вопросы онкологии. 2014; 60 (6): 683–686. [*Choinzonov E.L., Pisareva L.F., Zhuikova L.D. Odintsova I.N., Ananina O.A.* Larynx cancer in the Tomsk region: assessment of cancer care based on survival rates (2004–2013). Problems in Oncology. 2014; 60(6): 683-686. (in Russian)]. doi: 10.18722/VO2014606683-686.

8. *Потери* российской экономики от смертей из-за рака оценили в $8 млрд в год [Интернет]. URL: https://www.rbc.ru/rbcfreenews/5d482a1d9a7947af6f27cb94. (дата обращения: 05.08.2019). [*The losses* of the Russian economy from deaths due to cancer were estimated at $8 billion per year [Internet]. URL: https://www.rbc.ru/rbcfreenews/5d482a1d9a7947af6f27cb94 (cited: 05.08.2019). (in Russian)].

9. *Юмов Е.Л., Цыганов М.М., Литвяков Н.В., Полищук Т.В., Миллер С.В., Родионов Е.О., Тузиков С.А.* Экспрессия генов множественной лекарственной устойчивости и монорезистентности при немелкоклеточном раке легкого. Сибирский онкологический журнал. 2014; 1: 16–22. [*Yumov E.L., Tsyganov M.M., Litvyakov N.V., Polishchuk T.V., Miller S.V., Rodionov E.O., Tuzikov S.A.* Expression of genes for multidrug resistance and mono-resistance in non-small cell lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2014; 1: 16–22. (in Russian)].

10. *Дмитриева А.И., Новицкий В.В., Севостьянова Н.В., Фрейдин М.Б., Пузырев В.П., Коломиец С.А., Черемисина О.В., Неруш Е.В., Тен И.А.* Изучение полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 у больных раком легких. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2004; 24 (1): 60–62. [*Dmitrieva A.I., Novitski V.V., Sevostjanova N.V., Freidin M.B., Pusyrev V.P., Kolomiets S.A., Cheremisina O.V., Nerush E.V., Ten L.A.* Study of polymorphism of GSTTl and GSTMl genes in lung cancer patients. Herald of Siberian Branch of Russian Academy Medical Sciences. 2004; 24 (1): 60–62. (in Russian)].

11. *Мерабишвили В.М., Арсеньев А.И., Тарков С.А., Барчук А.А., Щербаков А.М., Демин Е.В., Мерабишвили Э.Н.* Заболеваемость и смертность населения от рака легкого, достоверность учета. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 15–26. [*Merabishvili V.M., Arsen'ev A.I., Tarkov S.A., Barchuk A.A., Shcherbakov A.M., Demin E.V., Merabishvili E.N.* Morbidity and mortality of the population from lung cancer, the accuracy of the registration. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 15–26. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-15-26.

12. *Аксарин А.А., Тер-Ованесов М.Д., Билан Е.В.* Современные подходы к хирургическому лечению немелкоклеточного рака легкого. Медицинский алфавит. 2017; 2 (25): 54–57. [*Aksarin A.A., Ter-Ovanesov M.D., Bilan E.V.* Modern approaches to the surgical treatment of non-small cell lung cancer. Medical alphabet. 2017; 2 (25): 54–57. (in Russian)].

13. *Скрипчак Ю.В., Кононова Г.В., Асахин С.М., Левит М.Л., Пушкарева И.К., Вальков М.Ю.* Лучевая терапия при мелкоклеточном раке легкого: эволюция, современное состояние, перспективы. Сибирский онкологический журнал. 2011; 6: 74–82. [*Skripchak Yu.V., Kononova G.V., Asakhin S.M., Levit M.L., Pushkareva I.K., Val'kov M.Yu.* Radiation therapy for small cell lung cancer: evolution, current state, prospects. Siberian Journal of Oncology. 2011; 6: 74–82. (in Russian)].

14. *Сапунова И.Д., Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Муканеева Д.К., Худяков М.Б., Ипатов П.В., Драпкина О.М.* Экономический ущерб от курения, ассоциированный с четырьмя группами хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (6): 6–12. [*Sapunova I.D., Kontsevaya A.V., Myrzamatova A.O., Mukaneeva D.K., Khudyakov M.B., Ipatov P.V., Drapkina O.M.* Economic damage from smoking associated with four groups of chronic noncommunicable diseases in the Russian Federation in 2016. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019; 18 (6): 6–12. (in Russian)]. doi: 10.15829/1728-8800-2019-6-6-12.

15. *Амлаев К.Р., Койчуев А.А., Махов З.Д., Койчуева С.М.* Рак легких и молочной железы: эпидемиологические, диагностические, реабилитационные аспекты (обзор). Научная мысль Кавказа. 2012; 4: 103–110. [*Amlaev K.R., Koychuev A.A., Makhov Z.D., Koychueva S.M.* Lung and Breast Cancer: Epidemiological, Diagnostic, Rehabilitation Aspects (Review). Scientific thought of Caucasus. 2012; 4: 103–110. (in Russian)].

16. *Морозова О.А., Захаренков В.В., Виблая И.В., Морозов В.П.* Факторы риска развития и естественное течение рака легкого у лиц в возрасте до 50 лет. Медицина в Кузбассе. 2014; 13 (2): 27–31. [*Morozova O.A., Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Morozov V.P.* Risk factors for the development and natural history of lung cancer in persons under the age of 50. Medicine in Kuzbass. 2014; 13 (2): 27–31. (in Russian)].

17. *Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., Слепов Е.В., Сон И.М., Ларичева И.В.* Роль скрининга в управлении эпидемиологией рака легкого в Красноярском крае. Вопросы онкологии. 2017; 63 (3): 385–393. [*Safontsev I.P., Zukov R.A., Modestov A.A., Slepov E.V., Son I.M., Laricheva I.V.* The role of screening in the management of lung cancer epidemiology in the Krasnoyarsk Territory. Problems in Oncology. 2017; 63 (3): 385–393. (in Russian)].

18. *Гордиенко В.П., Вахненко А.А., Екония Д.Т.* Рак трахеи, бронхов и легкого в Дальневосточном федеральном округе. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019; 71: 71–79. [*Gordienko V.P., Vakhnenko A.A., Ekoniya D.T.* Cancer of the trachea, bronchi and lung in the Far Eastern Federal District. Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2019; 71: 71–79. (in Russian)]. doi: 10.12737/article_5c89a5ae3f5443.13929986.

19. *Шматова Ю.Е.* Цена смертности от злокачественных новообразований: региональный аспект (на примере Вологодской области). Онкологический журнал. 2015; 9 (1): 5–12. [*Shmatova Yu.E.* The cost of mortality from malignant neoplasms: a regional aspect (on the example of the Vologda region). Journal of Oncology. 2015; 9 (1): 5–12. (in Russian)].

20. *Аксель Е.М., Двойрин В.В., Трапезников Н.Н.* Статистика злокачественных новообразований (заболеваемость, смертность, тенденции, социально-экономический ущерб, продолжительность жизни). М., 1992. 308 с. [*Aksel' E.M., Dvoyrin V.V., Trapeznikov N.N.* Statistics of malignant tumors (incidence, mortality, trends, socio-economic damage, life expectancy). Moscow, 1992. 308 p. (in Russian)].

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

22. *Объем* и динамика валового регионального продукта. Томскстат: Официальный сайт Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Томской области [Интернет]. URL: http://tmsk.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/tmsk/ru/ statistics (дата обращения: 03.02.2019). [*Volume* and dynamics of the gross regional product. Federal State Statistics Service of the Russian Federation [Internet]. URL: http://tmsk.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/tmsk/ru/ statistics (cited 2019 Feb 3). (in Russian)].

23. *Тихомирова А.В.* Лекарственное обеспечение больных раком легкого на территории РФ. Современная организация лекарственного обеспечения. 2014; 2: 30–50. [*Tikhomirova A.V.* Drug supply for patients with lung cancer in the Russian Federation. Modern Organization of Drug Supply. 2014; 2: 30–50. (in Russian)].

24. *Лактионов К.К.* Финансовое бремя государства современного лечения рака легкого [Интернет]. URL: http://oncology-association.ru/files/lectures/laktionov.pdf (дата обращения: 05.08.2019). [*Laktionov K.K.* The financial burden of the state of modern treatment of lung cancer [Internet]. URL: http://oncology-association.ru/files/lectures/laktionov.pdf (cited 05.08.2019). (in Russian)].

25. *Амлаев К.Р., Койчуев А.А., Махов З.Д., Койчуева С.М., Хурцев К.В.* Результаты изучения некоторых аспектов профилактики раковых заболеваний и качества жизни онкологических пациентов. Кубанский научный медицинский вестник. 2013; 5: 21–25. [*Amlaev K.R., Koychuev A.A. Makhov Z.D., Koychueva S.M., Khurtsev K.V.* Results of studying some aspects of cancer prevention and the quality of life of cancer patients. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2013; 5: 21–25. (in Russian)].

26. *Никитина Е.Н., Киселева Е.А.* Технологическое управление канцерогенными рисками в промышленности – стратегия и тактика. Экология промышленного производства. 2018; 4: 26–31. [*Nikitina E.N., Kiseleva E.A.* Technological management of carcinogenic risks in industry – strategy and tactics. Ecology of industrial production. 2018; 4: 26–31. (in Russian)].

27. *Петрова Г.В., Старинский В.В., Грецова О.П., Шахзадова А.О., Самсонов Ю.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году по данным федерального статистического наблюдения. Онкология. Журнал имени П.А. Герцена. 2019; 1: 32–40. [*Petrova G.V., Starinskiy V.V., Gretsova O.P., Shakhzadova A.O., Samsonov Yu.V.* The state of cancer care to the population of Russia in 2017 according to federal statistical observation. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2019; 1: 32–40. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog2019801132.

28. *Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н., Дубский С.В., Чижевская С.Ю., Куприянова И.Е., Красавина Е.А., Тузиков С.А., Полищук Т.В., Попов Д.Н., Жогина Ж.А., Мусабаева Л.И., Слонимская Е.М., Бехер О.А., Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н., Молчанов С.В., Жуйкова Л.Д.* Качество жизни онкологических больных. Томск, 2011; 120–138. [*Choynzonov Ye.L., Balatskaya L.N., Dubskiy S.V., Chizhevskaya S.YU., Kupriyanova I.Ye., Krasavina Ye.A., Tuzikov S.A., Polishchuk T.V., Popov D.N., Zhogina ZH.A., Musabayeva L.I., Slonimskaya Ye.M., Bekher O.A., Kolomiyets L.A., Churuksayeva O.N., Molchanov S.V., Zhuykova L.D.* Quality of life in cancer patients. Tomsk, 2011; 120–138. (in Russian)].

Поступила/Received 09.12.2020
Принята в печать/Accepted 20.01.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Чойнзонов Евгений Лхамацыренович, 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.

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

Жуйкова Анфиса Сергеевна, студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск, Россия).

Полищук Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением консультативного и госпитального приема Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Жуйкова Лилия Дмитриевна: разработка дизайна исследования; написание текста рукописи.
Чойнзонов Евгений Лхамацыренович: анализ данных, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.
Ананина Ольга Александровна: анализ данных, написание текста рукописи.
Жуйкова Анфиса Сергеевна: сбор данных, литературный обзор.
Полищук Татьяна Владимировна: анализ данных.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов
Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Lilia D. Zhuikova, MD, PhD, Head of Epidemiology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: zhuikovalili@mail.ru. Researcher ID (WOS): C-8293-2012. Author ID (Scopus):

56626111900. ORCID: 0000-0003-3536-8473.
Evgeny L. Choynzonov, MD, DSc, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of Head and Neck Department, Director, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Oncology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.
Olga A. Ananina, MD, PhD, Senior Researcher, Epidemiology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS) D-8708-2012. Author ID (Scopus): 56366338100. ORCID: 0000-0001-8002-3189.
Anfisa S. Zhuikova, student, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).
Tatyana V. Polychuk, MD, PhD, Head of the Department of Consultative and Hospital Admission, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Cancer, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Lilia D. Zhuikova: study design, writing of the manuscript.
Evgeny L. Choynzonov: data analysis, critical revision for important intellectual content.
Olga A. Ananina: data analysis, writing of the manuscript.
Anfisa S. Zhuikova: data collection, literature review.
Tatyana V. Polychuk: data analysis.

Funding
This study required no additional funding.
Conflict of interest
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-30-38
УДК: 616.24–006.6-036.22(571.122)

Для цитирования: *Мордовский А.А., Аксарин А.А., Парсаданян А.М., Тер-Ованесов М.Д., Троян П.П.* Эпидемиологическая характеристика заболеваемости и смертности от рака легкого в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 30–38. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-30-38
For citation: *Mordovsky A.A., Aksarin A.A., Parsadanyan A.M., Ter-Ovanesov M.D., Troyan P.P.* Lung cancer incidence and mortality in the Khanty-Mansi autonomous okrug – Yugra. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 30–38. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-30-38

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ЛЕГКОГО В ХАНТЫ-МАНСИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ – ЮГРЕ

А.А. Мордовский[1], А.А. Аксарин[1], А.М. Парсаданян[1], М.Д. Тер-Ованесов[2], П.П. Троян[1]

БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут, Россия[1]
Россия, 628408, г. Сургут, ул. Энергетиков, 24/2. E-mail: a-mordovskiy@mail.ru[1]
ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 40
Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия[2]
Россия, 129301, г. Москва, ул. Касаткина, 7. E-mail: gkb40@zdrav.mos.ru[2]

Аннотация

Цель исследования – оценить эпидемиологическую ситуацию заболеваемости и смертности от рака легкого в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре за 1999–2019 гг. **Материал и методы.** Изучена заболеваемость и смертность от рака легкого в Югре за последний 21 год (1999–2019 гг.). **Результаты.** Заболеваемость раком легкого (РЛ) в Югре за изучаемый период выше, чем в Российской Федерации, при ежегодном положительном темпе прироста стандартизованного показателя (СП) заболеваемости в 1,3 %. СП заболеваемости по округу в 2019 г. составил 30,5 на 100 тыс. населения (РФ – 22,7), смертности – 16,5 на 100 тыс. населения (РФ – 18,4). Показатель смертности от РЛ в Югре у мужчин в 9,6 раза выше, чем у женщин (35,5 против 3,7 на 100 тыс. населения). В динамике за исследуемый период СП смертности в Югре соответствует среднероссийскому показателю и имеет те же тенденции при ежегодном темпе убыли показателя смертности в 0,8 % (РФ – 1,9 %). По результатам кросс-корреляционного анализа выявлена взаимосвязь заболеваемости и смертности от РЛ с загрязняющими факторами окружающей среды в Югре. Основными канцерогенами в Югре являются формальдегид, фенол и диоксид азота. Увеличение числа проведенных КТ органов грудной клетки в условиях пандемии, вызванной новой коронавирусной инфекцией, привело к увеличению случайно выявленных узловых образований в легких на 18 %, из которых в 9 % случаев установлен диагноз РЛ. Это в очередной раз подчеркивает актуальность данного метода в ранней диагностике РЛ. **Заключение.** В Югре отмечается рост показателей заболеваемости РЛ. Высокий уровень заболеваемости РЛ обусловлен техногенными и природными факторами, что требует внедрения скрининговой программы с использованием низкодозной компьютерной томографии с целью ранней выявляемости и профилактики этого заболевания.

Ключевые слова: рак легкого, эпидемиология, заболеваемость, смертность, ранняя диагностика, загрязнение атмосферного воздуха, корреляционный анализ.

✉ **Мордовский Алексей Александрович**, a-mordovskiy@mail.ru

LUNG CANCER INCIDENCE AND MORTALITY IN THE KHANTY-MANSI AUTONOMOUS OKRUG – YUGRA

A.A. Mordovsky[1], A.A. Aksarin[1], A.M. Parsadanyan[1], M.D. Ter-Ovanesov[2], P.P. Troyan[1]

Regional Oncology Dispensary, Surgut, Russia[1]
24/2, Energetikov Street, 628408, Surgut, Russia.
E-mail: surgutokb@surgutokb.ru, a-mordovskiy@mail.ru[1]
City Clinical Hospital № 40, Moscow Russia[2]
7, Kasatkina Street, 129301, Moscow, Russia, 7. E-mail gkb40@zdrav.mos.ru[2]

Abstract

The aim of the study was to assess the lung cancer incidence and mortality in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra during the period 1999–2019. **Material and methods.** We have studied the lung cancer incidence and mortality rates in Yugra over the last 21 years (1999–2019). **Results.** In Yugra, the lung cancer (LC) incidence rates increased by 24.7 % from 1999 to 2019, demonstrating higher rates than those in the Russian Federation (RF), where LC incidence rates decreased by 20.3 %. In 2019, the age-standardized incidence rate was 30.5 per 100,000 (22.7 for RF); the age-standardized mortality rate was 16.4 per 100,000 (18.4 for RF). The mortality rate from LC in Yugra was 9.6 times higher in males than in females (35.5 vs. 3.7 per 100,000). The cross-correlation analysis revealed a correlation between the LC incidence/mortality and air pollution in Yugra. The main carcinogens in Yugra were formaldehyde, phenol, nitrogen dioxide, and benzapyrene. The assessment of the relationship between the age-standardized LC incidence/mortality rates and the amount of pollutants emitted into the atmosphere revealed that their synergistic effects with tobacco smoking can double the risk of lung cancer development. The increase in the number of chest computed tomography (CT) scans performed in the context of the pandemic caused by COVID-19 infection led to an 18 % increase in the number of incidentally detected pulmonary nodules, of which 9 % of cases were diagnosed as LC. **Conclusion.** The LC incidence rates in Yugra tended to increase. The high rate of LC incidence is caused by man-made and natural factors, which requires the implementation of a screening program with the use of low-dose computed tomography in order to improve the early detection and prevention of this disease.

Key words: lung cancer, epidemiology, morbidity, mortality, early diagnosis, air pollution, tobacco smoking, correlation analysis.

Введение

Рак легкого (РЛ) является самой распространенной формой злокачественной опухоли у мужчин и одной из основных причин смерти от злокачественных новообразований [1]. Ежегодно число новых случаев РЛ увеличивается, а заболеваемость в мужской популяции по-прежнему в несколько раз выше, чем в женской, лидирующую позицию у которых сохраняет рак молочной железы [2]. Показатели заболеваемости РЛ тесно связаны с высоким уровнем смертности от этого заболевания, а летальность на первом году жизни с момента постановки диагноза остается одной из самых высоких как у мужчин, так и у женщин [3].

Несмотря на ежегодное увеличение случаев рака легкого, выявленных при профилактических осмотрах (рис. 1), как в Югре, так и в РФ ранняя выявляемость по-прежнему остается низкой (28,4 % – Югра, 29,1 % – РФ). Около 70 % больных имеют распространенную форму заболевания, большая часть которых (40 %) приходится на IV стадию, что впоследствии отражается на уровне показателя смертности [4]. Основным диагностическим методом профилактических осмотров, в результате которых происходит активное выявление рака легкого, остается флюорография грудной клетки, а в некоторых случаях, при наличии показаний, рентгенография грудной клетки. Однако данные методы исследования неспособны повлиять на раннюю выявляемость рака легкого и снижение смертности от него [5]. Единственным доказанным диагностическим методом, способным повлиять на раннюю диагностику рака легкого, является компьютерная томография. Результаты крупного голландского исследования NELSON наглядно продемонстрировали это на примере использования низкодозной спиральной компьютерной томографии в диагностике рака легкого, что способствовало повышению выявляемости ранних стадий заболевания (IA и IB стадий) до 69 %, увеличению частоты применения хирургического метода лечения в 3 раза и снижению риска смерти от рака легкого на 26 % и 39 % у мужчин и женщин соответственно в популяции с высоким риском [6].

Югра относится к регионам с повышенными показателями заболеваемости и смертности от рака легкого. Стандартизованный показатель заболеваемости в 2019 г. составил 30,5 на 100 тыс. населения

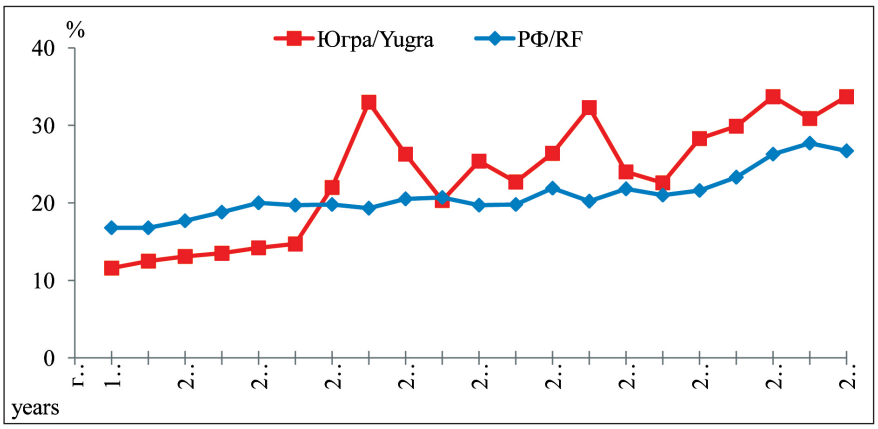


Рис. 1. Динамика показателя активной выявляемости рака легкого при профилактических осмотрах
Fig. 1. Changes in the rate of active detection of lung cancer during the preventive survey

(РФ – 22,7), смертности – 16,4 на 100 тыс. населения (РФ – 18,4) [7].

Среди известных причин развития рака легкого до 85–95 % случаев у мужчин и 65–80 % случаев у женщин связаны с курением и 10 % случаев с загрязнением атмосферного воздуха канцерогенами [8, 9]. Несмотря на общемировые тенденции к снижению потребления табака среди взрослого населения, число новых случаев рака легкого ежегодно увеличивается, что говорит о наличии других постоянных факторов риска, помимо табакокурения [10–12].

Одной из особенностей округа является то, что Югра на протяжении последних десятилетий остается лидером по добыче нефти в России. Бурное развитие нефтегазодобывающей индустрии повлекло за собой значительное увеличение воздействия на окружающую среду, в частности загрязнение атмосферного воздуха. Основными источниками загрязнений являются факельные хозяйства предприятий нефтедобычи, дымовые выбросы котельных и технологических печей, резервуары горюче-смазочных материалов, аварии на нефтепромыслах и магистральных нефтепроводах [13]. Помимо климатических особенностей, приравниваемых к условиям Крайнего Севера, территория Югры отличаются очень сильной заболоченностью. Заболоченность составляет более 50 % площади земель автономного округа, что также вносит определенный вклад в формирование здоровья населения [14]. Среди веществ, загрязняющих атмосферный воздух и определяющих уровень риска возникновения РЛ, можно отметить полициклические ароматические углеводороды, фенол, бензол, бензапирен, сажу, оксиды азота и формальдегид, который, помимо всего прочего, может образовываться и под действием фотохимических реакций из метана, выделяющегося из болот [15, 16]. По результатам многолетних наблюдений отмечается связь между заболеваемостью органов дыхания, в том числе рака легкого, и состоянием окружающей среды, наиболее заметная на примере формальдегида, среднегодовая концентрация которого многие годы существенно превышала норму [17, 18].

Цель исследования – оценить эпидемиологическую ситуацию заболеваемости и смертности от рака легкого в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре за 1999–2019 гг.

Материал и методы

Информационной основой работы послужили данные официальной статистической документации БУ ХМАО – Югры «Медицинский информационно-аналитический центр» за 1999–2019 гг. и данные Федеральной службы государственной статистики о поло-возрастном составе населения за 1999–2019 гг. и данные ежегодных изданий о «Состояние онкологической помощи населению России». Данные об экологической ситуации на территории округа (среднегодовые концентрации главных загрязняющих атмосферный воздух веществ: формальдегида, фенола, диоксида азота) взяты из ежегодных изданий «О состоянии окружающей природной среды Ханты-Мансийского автономного округа» за 1999–2015 гг. Дополнительная информация по состоянию загрязнения атмосферного воздуха за период 2001–06 гг. взята из ежегодного отчета Ханты-Мансийского центра гидрометеорологии и мониторинга окружающей среды – филиал ФГБУ «Обь-Иртышское УГМС».

Статистические расчеты показателей заболеваемости и смертности проведены, согласно методам, рекомендуемым при оценке онкологической помощи населению [19]. Среднегодовые темпы прироста показателей заболеваемости рассчитаны с предварительным выравниванием динамических рядов. Рассчитаны следующие показатели: $Y_{пр}$ – средний абсолютный ежегодный прирост (на 100 тыс.); $T_{пр}$ – средний ежегодный темп прироста (%). Оценка влияния экзогенных факторов риска на заболеваемость от РЛ населения Югры проводилась при помощи парного корреляционного анализа с применением кросс-корреляционной функции (использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена) за период с 1999 по 2015 г. При решении всех статистических задач принимался уровень значимости $p<0,05$. Статистическая

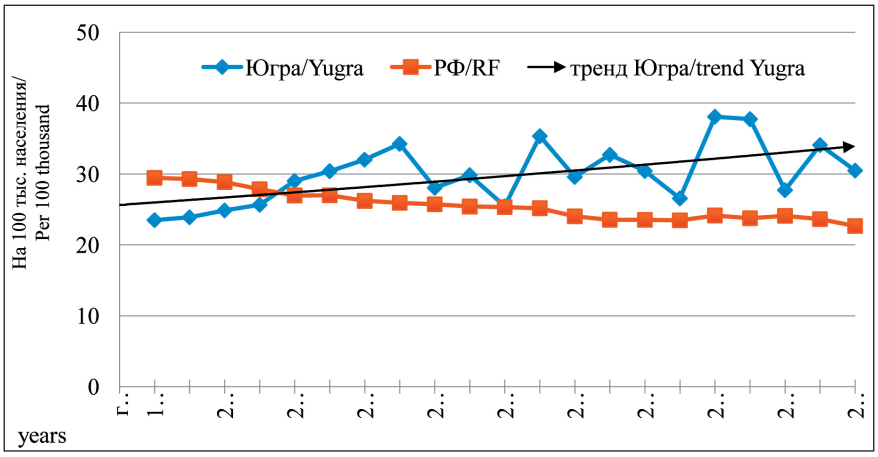


Рис. 2. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости населения раком легкого
Fig. 2. Changes in the standardized incidence rates of lung cancer

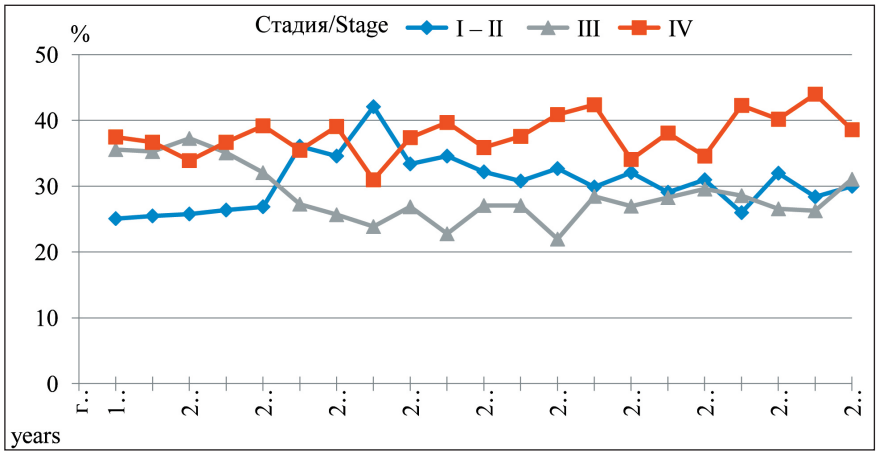


Рис. 3. Динамика распределения больных раком легкого по стадиям заболевания
Fig. 3. Changes in the distribution of lung cancer patients by disease stages

обработка материала проводилась с применением пакета программ MS Excel и IBM SPSS Statistics 20.

Результаты и обсуждение

За исследуемый период в округе было выявлено 8 456 случаев рака легкого, из которых 7 025 (83,1 %) – пришлось на мужскую популяцию. В динамике, наряду с увеличением числа новых случаев РЛ, наблюдается рост стандартизованного показателя (СП) заболеваемости, который увеличился с 23,5 в 1999 г. до 30,5 на 100 тыс. населения в 2019 г. при среднегодовом темпе прироста показателя заболеваемости 1,3 %, в то время как в РФ наблюдается стабильное снижение данного показателя (рис. 2).

В 2019 г. на долю РЛ в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского и женского населения Югры пришлось 19,5 и 3,6 % соответственно. Основная доля заболевших наблюдается в возрастной группе 55–69 лет. Средний возраст заболевших мужчин и женщин в 2019 г. ниже, чем в среднем по стране, – 63,1 и 62,8 года соответственно (в РФ – 65,5 и 67,6 года). За исследуемый период рост заболеваемости РЛ в округе отмечается как среди мужчин, так и среди женщин при среднегодовом темпе прироста показателя заболеваемости в 1,4 % и 3,1 % соответственно, что не противоречит общероссийским тенденциям более высокого темпа прироста заболеваемости у женщин (табл. 1).

В 2019 г. было выявлено 557 новых случаев РЛ, из которых в 38,6 % установлен изначально запущенный процесс (1999 г. – 37,5 %). За последний 21 год удельный вес запущенных стадий по-прежнему остается высоким наряду с показателем одногодичной летальности (в 2019 г. – 46,1 %, в 1999 г. – 47,9 %) (рис. 3). Стандартизованный показатель смертности от РЛ в округе среди мужчин в 9,6 раза выше, чем среди женщин (35,5 против 3,7 на 100 тыс. населения). За исследуемый период СП смертности в Югре соответствует среднероссийскому показателю, также наблюдается тенденция по ежегодному темпу убыли показателя смертности, равному 0,8 % (РФ – 1,9 %) (табл. 2). Доля больных, находящихся на учете 5 лет и более, в 2019 г. составила 36,5 % (1999 г. – 22,5 %), индекс накопления контингентов в Югре – 2,9, практически равен среднероссийскому (РФ в 2018 г. – 3,0), что в целом свидетельствует о положительных тенденциях в подходах к лечению РЛ как в хирургии (широкое применение систематической лимфодиссекции, позволяющей более точно стадировать заболевание с повышением

Таблица 1/Table 1

Заболеваемость раком легкого населения Югры

Crude and standardized prevalence of lung cancer in the Yugra

Годы/ Years	Мужчины/Male			Женщины/Female		
	Абсолютное число/ Absolute	«Грубый» показатель/ Crude	Стандартизованный показатель (мировой стандарт)/ Standardized	Абсолютное число/ Absolute	«Грубый» показатель/ Crude	Стандартизованный показатель (мировой стандарт)/ Standardized
1999	248	35,0	50,5	47	6,3	6,3
2000	253	35,2	53,9	48	6,4	6,4
2001	257	35,5	48,6	47	6,5	6,5
2002	256	35,5	52,1	56	7,9	7,6
2003	281	38,8	61,4	52	7,2	7,2
2004	302	41,4	66,9	43	5,9	5,2
2005	293	39,7	61,6	75	10,2	10,8
2006	359	48,8	77,8	51	6,8	7,5
2007	304	41,4	55,7	54	7,1	9,8
2008	331	44,6	66,7	71	9,2	8,6
2009	309	41,6	52,3	65	8,3	7,9
2010	350	46,5	76,0	80	10,1	11,6
2011	313	41,5	70,3	55	6,9	7,4
2012	322	42,1	79,6	56	6,9	9,0
2013	369	47,5	64,2	71	8,7	7,9
2014	315	40,2	49,1	87	10,6	11,6
2015	438	55,3	81,9	91	11,0	12,0
2016	422	53,2	82,0	97	11,7	11,5
2017	391	49,0	53,2	98	11,7	10,9
2018	450	55,7	74,6	92	10,8	11,8
2019	462	57,2	65,9	95	11,0	10,4
% прироста/ % increase	–	52,6	26,7	–	77,6	76,8
Среднегодовой прирост/ Average annual change	–	2,9	1,4	–	4,4	4,4
Значимость/ Relevance (p)	–	<0,001	0,07	–	<0,001	<0,001

общей и безрецидивной выживаемости), лучевой терапии, так и в лекарственной терапии (использование таргетных и иммуноонкологических препаратов) [20, 21].

Для определения региональных особенностей риска возникновения рака легкого нами был проведен многолетний корреляционный анализ связи показателя заболеваемости с факторами окружающей среды – с 1999 по 2015 г. По результатам кросс-корреляционного анализа среднегодовых концентраций формальдегида, фенола, диоксида азота в атмосферном воздухе и стандартизованного показателя заболеваемости на территориях Югры получено, что отсроченная взаимосвязь заболеваемости РЛ и среднегодовых концентраций формальдегида, фенола, диоксида азота в атмосферном воздухе может проявляться спустя 1–10, 2–8, 3–9 лет после воздействия соответственно (табл. 3).

В условиях пандемии, обусловленной новой коронавирусной инфекцией, число СКТ органов грудной клетки в значительно возросло, что привело к увеличению числа случайно выявленных узловых образований в легких на 18 %, из которых в 9 % случаев диагностированы злокачественные новообразования, что в очередной раз подчеркивает актуальность этого метода в ранней диагностике рака легкого.

Заключение

В Югре отмечается рост показателей заболеваемости РЛ. Высокий уровень заболеваемости РЛ обусловлен техногенными и природными факторами, что требует внедрения скрининговой программы с использованием низкодозной компьютерной томографии для улучшения ранней выявляемости и профилактики этого заболевания. Полученные данные о влиянии концентраций загрязняющих веществ на заболеваемость РЛ помогут получить представление о возможных сроках возникновения заболевания при создании территориальных

Таблица 2/Table 2

Крос-корреляционный анализ стандартизованного показателя заболеваемости раком легкого и среднегодовых концентраций основных загрязняющих атмосферный воздух веществ в Югре в 2001–2015 гг.

Cross correlation analysis of standardized lung cancer incidence and annual mean concentrations of major air pollutants in Yugra 2001–2015

Шаг, лет/ Step, years	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Район/District	r – показатель коэффициента корреляции / p – значимость Correlation coefficient index / p – relevance										
Формальдегид/Formaldehyde											
1-й/1-st	0,35	**0,64**	0,18	0,1	-0,25	-0,43	-0,22	-0,7	**0,67**	0,4	**0,5**
	0,24	**0,02***	0,61	0,79	0,52	0,28	0,64	0,13	**0,22**	0,6	**0,6**
2-й/2-nd	-0,01	-0,25	-0,18	**0,9**	0,36	**0,64**	0,46	0,29	0,27	**0,67**	0,4
	0,98	0,39	0,55	**0,78**	0,28	**0,045***	0,22	0,49	0,55	**0,15**	0,51
3-й/3-rd	**0,53**	**0,5**	**0,64**	**0,72**	**0,74**	0,39	0,34	0,02	-0,41	0,46	**0,87**
	0,04*	**0,07**	**0,02***	**0,01***	**0,01***	0,27	0,38	0,96	0,36	0,35	**0,05**
4-й/4-th	-0,29	-0,39	-0,52	-0,48	-0,28	0,26	-0,4	-0,84	-0,74	-0,27	**1,0**
	0,31	0,19	0,09	0,14	0,43	0,51	0,33	0,02	0,09	0,66	**0,003***
5-й/5-th	-0,09	-0,14	0,05	0,28	0,48	0,19	-0,55	-0,29	-0,09	0,15	0,4
	0,75	0,65	0,87	0,41	0,16	0,62	0,16	0,53	0,87	0,8	0,6
6-й/6-th	0,17	-0,41	0,21	-0,21	-0,69	0,01	-0,33	-0,14	**0,77**	0,1	-0,8
	0,57	0,16	0,5	0,53	0,03	0,98	0,42	0,76	**0,07**	0,87	0,2
Фенол/Phenol											
1-й/1-st	0,07	-0,24	**0,66**	0,41	0,08	0,07	-0,09	0,13	-0,15	-0,78	-0,15
	0,83	0,45	**0,03***	0,27	0,85	0,83	0,84	0,81	0,81	0,23	0,91
2-й/2-nd	-0,34	-0,68	-0,19	-0,26	-0,46	0,25	-0,27	**0,51**	0,1	-0,15	0,3
	0,22	0,01	0,54	0,42	0,89	0,49	0,48	**0,2**	0,83	0,87	0,62
3-й/3-rd	-0,64	-0,36	-0,11	0,13	**0,57**	**0,78**	**0,82**	**0,78**	0,42	-0,17	-0,05
	0,01	0,2	0,72	0,69	**0,07**	**0,01***	**0,01***	**0,02***	0,35	0,74	0,93
4-й/4-th	-0,31	-0,27	-0,21	-0,6	-0,15	0,32	**0,62**	**0,79**	0,39	0,16	-0,23
	0,27	0,34	0,49	0,05	0,65	0,36	**0,07**	**0,02***	0,39	0,76	0,71
5-й/5-th	-0,36	-0,56	-0,33	-0,52	-0,3	0,15	-0,05	0,4	**0,66**	0,4	-0,2
	0,2	0,05	0,3	0,1	0,41	0,7	0,91	0,38	**0,16**	0,5	0,8
6-й/6-th	0,19	0,37	**0,53**	-0,01	-0,42	-0,62	-0,41	0,21	0,4	-0,5	0,19
	0,53	0,23	**0,11**	0,98	0,3	0,14	0,42	0,74	0,6	0,67	0,53
Диоксид азота/Nitrogen dioxide											
1-й/1-st	0,12	-0,21	0,2	**0,52**	-0,46	**0,68**	-0,13	-0,39	0,35	-0,78	-0,84
	0,70	0,51	0,56	**0,13**	0,22	**0,06**	0,78	0,44	0,56	0,23	0,16
2-й/2-nd	-0,05	0,11	-0,32	-0,21	0,23	-0,06	**0,62**	0,49	-0,1	**0,92**	-0,05
	0,87	0,71	0,29	0,51	0,5	0,86	**0,07**	0,21	0,98	**0,01***	0,94
3-й/3-rd	-0,55	-0,58	-0,42	-0,4	-0,37	0,02	0,33	-0,09	-0,48	-0,21	-0,74
	0,04	0,04	0,18	0,22	0,29	0,97	0,42	0,84	0,34	0,73	0,26
4-й/4-th	-0,21	-0,39	-0,7	-0,62	-0,27	0,00	0,27	0,4	0,34	**0,71**	-0,77
	0,48	0,18	0,01	0,04	0,45	1,0	0,51	0,37	0,51	**0,18**	0,23
5-й/5-th	-0,24	0,02	-0,13	-0,17	-0,61	-0,33	**0,69**	**0,68**	0,21	-0,63	-0,87
	0,43	0,96	0,71	0,63	0,08	0,43	**0,08**	**0,14**	0,73	0,37	0,33
6-й/6-th	0,28	0,28	0,34	**0,53**	-0,55	-0,4	-0,62	-0,15	0,0	**0,63**	-0,87
	0,35	0,38	0,31	**0,11**	0,13	0,33	0,14	0,77	1,0	**0,37**	0,33
Бензапирен/Benzapyrene											
7-й/-7th	**0,63**	0,33	**0,63**	0,26	-0,18	-0,22	-0,63	-0,15	-0,62	-0,1	**0,52**
	0,04*	0,32	**0,04***	0,43	0,61	0,57	0,1	0,75	0,19	0,87	**0,48**

Примечание: 1-й – Сургутский; 2-й – Ханты-Мансийский; 3-й – Нижневартовский; 4-й – Нефтеюганский; 5-й – Березовский; 6-й – Белоярский; 7-й – г. Сургут.

Note: 1-st – Surgut region; 2-nd – Khanty-Mansiysk; 3-rd – Nizhnevartovsk; 4-th – Nefteyugansk; 5-th – Berezovsky; 6-th – Beloyarsky; 7-th – Surgut.

Таблица 3/Table 3

Характеристика взаимосвязи стандартизованных показателей смертности от рака легкого населения Югры с количеством выбросов загрязняющих веществ в атмосферу от стационарных источников в 1999–2015 гг.

Characteristics of relationships between standardized lung cancer mortality rates of Yugra population and the amount of air pollutant emissions from stationary sources 1999–2015

Шаг, лет/Step, years	Коэффициент корреляции/Correlation coefficient (r) Значимость/Relevance (p)		
	Оба пола/Both sexes	Мужчины/Male	Женщины/Female
0	**0,69 p=0,002***	**0,55 p=0,022***	0,04 p=0,874
Через 1 год/ In 1 year	**0,75 p=0,001***	**0,74 p=0,001***	-0,03 p=0,914
Через 2 года/ In 2 years	**0,68 p=0,005***	**0,62 p=0,014***	-0,06 p=0,845
Через 3 года/ In 3 years	0,39 p=0,175	0,34 p=0,240	0,40 p=0,159
Через 4 года/ In 4 years	0,001 p=1,0	0,11 p=0,721	0,17 p=0,578
Через 5 лет/ In 5 years	-0,34 p=0,286	-0,09 p=0,779	0,06 p=0,846

групп повышенного риска рака легкого. Данные о трендах заболеваемости и динамике смертности от рака легкого в округе могут быть использованы практическим здравоохранением Югры при разработке программ по ранней диагностике и профилактике.

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. *Forman D., Bray F., Brewster D.H., Gombe Mbalawa C., Kohler B., Piñeros M., Steliarova-Foucher E., Swaminathan R., Ferlay J.* Cancer incidence in five continents. Vol. X. IARC Scientific Publication № 164. Lyon, 2014. P. 1365.

3. *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., Starinskii V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow, 2019. 250 p. (in Russian)].

4. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Состояние онкологической помощи населению в России в 2019 году. М., 2020. 239 с. [*Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O.* The state of cancer care for the population in Russia in 2019. Moscow, 2020. 239 p. (in Russian)].

5. *Sharma D., Newman T.G., Aronow W.S.* Lung cancer screening: history, current perspectives, and future directions. Arch Med Sci. 2015 Oct 12; 11(5): 1033–43. doi: 10.5114/aoms.2015.54859.

6. *De Koning H.J., Van Der Aalst C.M., Ten Haaf K., Oudkerk M.* Effects of Volume CT Lung Cancer Screening: Mortality Results of the NELSON Randomised-Controlled Population Based Trial. J Thorac Oncol. 2018; 13(10): 185. doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.012.

7. *Состояние* онкологической помощи населению Ханты-Мансийского автономного округа – Югры в 2019 году. – Ханты-Мансийск, 2020. 120 с. [*The state* of cancer care for the population Khanty-Mansiysk autonomous district – Yugra in 2019. Khanty-Mansiysk, 2020. 120 p. (in Russian)].

8. *Заридзе Д.Г., Максимович Д.М.* Профилактика злокачественных новообразований. Успехи молекулярной онкологии. 2017; 4(2): 8–25. [*Zaridze D.G., Maksimovich D.M.* Prevention of malignant neoplasms. Advances in Molecular Oncology. 2017; 4 (2): 8–25. (in Russian)]. doi: 10.17650/2313-805X-2017-4-2-8-25.

9. *Заридзе Д.Г.* Профилактика рака: Руководство для врачей. М., 2009; 221 с. [*Zaridze D.G.* Cancer Prevention: A Guide for Physicians. Moscow, 2009. 221 p. (in Russian)].

10. *World Health Organization.* Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Smoking 2000–2025. Geneva. 2018; P. 120.

11. *World Health Organization.* Global Adult Tobacco Survey: Russian Federation. Executive Summary. 2016. P. 1–2.

12. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М., 2020; 252 с. [*Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O.* Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow, 2020. 252 p. (in Russian)].

13. *Бессонова Т.Н., Грошев А.Р.* Оценка техногенного воздействия на атмосферу Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. Terra Economicus. 2008; 6(4–2): 305–308. [*Bessonova T.N., Groshev A.R.* Assessment of the technogenic impact on the atmosphere of the Khanty-Mansiysk autonomous district – Yugra. Terra Economicus. 2008; 6 (4–2): 305–308. (in Russian)].

14. *Козлов С.А., Аветов Н.А.* Воздействие шламовых амбаров на видовой состав и структуру растительных сообществ верховых болот Среднего Приобья. Сибирский экологический журнал. 2014; 21(3): 471–483. [*Kozlov S.A., Avetov N.A.* The Influence of Waste Pits on Species Composition and Structure of Raised Bogs Plant Communities in the Middle Ob Area. Siberian Ecological Journal. 2014; 21(3): 471–483. (in Russian)].

15. *Бажин Н.М.* Метан в окружающей среде: аналитический обзор. Новосибирск, 2010. 56 с. [*Bazhin N.M.* Methane in the environment: an analytical overview. Novosibirsk, 2010. 56 p. (in Russian)].

16. *Служба по контролю и надзору в сфере охраны окружающей среды, объектов животного мира и лесных отношений Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.* Об экологической ситуации в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре в 2013 году: доклад. Ханты-Мансийск, 2014. 200 с. [*Service for Control and Supervision in the Sphere of Environmental Protection, Fauna Objects and Forest Relations of the Khanty-Mansiysk autonomous district – Yugra.* About the ecological situation in the Khanty-Mansiysk autonomous district – Yugra in 2013: Report. Khanty-Mansiysk, 2014. 200 p. (in Russian)].

17. *Аристархов А.Б., Козлова И.И., Кашапов Н.Г., Миняйло Л.А., Галиев А.Г.* Использование методологии оценки риска при ведении социально-гигиенического мониторинга по атмосферному воздуху и связь здоровья населения с загрязнением атмосферы в г. Нижневартовске. Гигиена и санитария. 2015; 94(2): 10–12. [*Aristarkhov A.B., Kozlova I.I., Kashapov N.G., Minyailo L.A., Galiev A.G.* The use of risk assessment methodology in conducting social and hygienic monitoring of atmospheric air and the relationship between public health and atmospheric pollution in Nizhnevartovsk. Hygiene and Sanitation. 2015; 94 (2): 10–12. (in Russian)].

18. *Мордовский А.А., Аксарин А.А.* Заболеваемость раком лёгкого у населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. Сибирское медицинское обозрение. 2015; 2(92): 85–88. [*Mordovskii A.A.,*

Aksarin A.A. The morbidity of lung cancer in the population of the Khanty-Mansiysk autonomous district – Yugra. Siberian Medical Review. 2015; 20(2): 85–8. (in Russia)]. doi: 10.20333/25000136–2015–2–85–88.

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

20. *Аксарин А.А., Тер-Ованесов М.Д., Копейка С.М.* Мелкоклеточный рак лёгкого: возможности хирургического метода в лечении. Медицинская наука и образование Урала. 2019; 20(1): 6–11. [*Aksarin A.A., Ter-Ovanesov M.D., Kopeika S.M.* Small cell lung cancer: the possibilities of the surgical method in treatment. Medical Science and Education of the Urals. 2019; 20 (1): 6–11. (in Russian)].

21. *Тер-Ованесов М.Д., Фатуев О.Е., Аксарин А.А., Баксиян Г.А., Левицкий А.В., Леснидзе Э.Э., Кукош М.Ю.* Современные подходы к периоперационной терапии рака легкого: факторы «за» и «против» с позиции доказательной медицины. Вопросы онкологии. 2015; 61(3): 499–506. [*Ter-Ovanesov M.D., Fatuev O.E., Aksarin A.A., Baksiyan G.A., Levitskii A.V., Lesnidze E.E., Kukosh M.Yu.* Modern approaches to perioperative therapy of lung cancer: pros and cons from the standpoint of evidence-based medicine. Problems in Oncology. 2015; 61 (3): 499–506. (in Russian)].

Поступила/Received 30.12.2020
Принята в печать/Accepted 12.02.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мордовский Алексей Александрович, врач-онколог, клинико-диагностический центр онкологии, Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница» (г. Сургут, Россия). E-mail: a-mordovskiy@mail.ru. SPIN-код: 1399-7989. AuthorID (РИНЦ): 1095026.

Аксарин Алексей Александрович, кандидат медицинских наук, руководитель клинико-диагностического центра онкологии, Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница» (г. Сургут, Россия). SPIN-код: 3942-3223. AuthorID (РИНЦ): 256495.

Парсаданян Арарат Микичевич, доктор медицинских наук, главный внештатный специалист, Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница»; профессор кафедры факультетской хирургии по курсу «онкология» медицинского института, ГОУ ВПО СурГУ (г. Сургут, Россия). SPIN-код: 3997-9017. AuthorID (РИНЦ): 404711.

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части (по организации хирургической и онкологической помощи), ГБУЗ ГКБ № 40; главный научный сотрудник, ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева; заведующий кафедрой онкологии и гематологии факультета повышения квалификации медицинских работников, ФГАОУ ВО РУДН (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5400-1301. AuthorID (РИНЦ): 698259.

Троян Павел Петрович, заведующий отделением клинико-диагностического центра онкологии (поликлиника), Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница» (г. Сургут, Россия). SPIN-код: 6379-2510. AuthorID (РИНЦ): 1045697.

ВКЛАД АВТОРОВ

Мордовский Алексей Александрович: анализ данных, статистическая обработка, составление черновика рукописи.
Аксарин Алексей Александрович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Парсаданян Арарат Микичевич: разработка концепции научной работы, анализ научной работы.
Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Троян Павел Петрович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksei A. Mordovskii, MD, Oncologist, Regional Oncology Dispensary (Surgut, Russia). E-mail: a-mordovskiy@mail.ru.
Aleksei A. Aksarin, MD, PhD, Head of the Clinical Diagnostic Center of Oncology, Regional Oncology Dispensary (Surgut, Russia).
Ararat M. Parsadanyan, MD, DSc, Professor, Oncology Medical Institute of the State Educational Institution of Higher Professional Education of Surgut State University; Oncologist, Regional Oncology Dispensary (Surgut, Russia).
Mikhail D. Ter-Ovanesov, MD, DSc, Professor, Deputy Head Physician for Medical Care (Organization of Surgical and Oncological Care) at State Medical Institution Hospital No. 40; Chief Researcher at the Dmitrii Rogachev, Research Institute of Oncology and Hematology; Head of the Department of Oncology and Hematology, Faculty of Advanced Medical Education, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russia).
Pavel P. Troyan, MD, Head of the Department of the Clinical Diagnostic Center of Oncology, Regional Oncology Dispensary (Surgut, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Aleksei A. Mordovskii: data analysis, statistical analysis, drafting of the manuscript.
Aleksei A. Aksarin: study conception, study analysis, critical revision for important intellectual content.
Ararat M. Parsadanyan: study conception, study analysis.
Mikhail D. Ter-Ovanesov: critical revision for important intellectual content.
Pavel P. Troyan: study conception, study analysis.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interest
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-39-48
УДК: 616.342/.36/.37-006-008.5-07

Для цитирования: *Зарубин В.В., Куражов А.П., Завадовская В.Д., Родионова О.В., Тонких О.С., Клиновицкий И.Ю., Зоркальцев М.А., Харитонкин В.И.* Контрастная компьютерно-томографическая холангиография в дифференциальной диагностике причин билиарной обструкции злокачественного и доброкачественного генеза. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 39–48. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-39-48
For citation: *Zarubin V.V., Kurazhov A.P., Zavadovskaja V.D., Rodionova O.V., Tonkih O.S., Klinovitsky I.Ju., Zorkaltsev M.A., Haritonkin V.I.* Contrast-enhanced computed tomographic cholangiography in differential diagnosis of the malignant and benign causes of biliary obstruction. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 39–48. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-39-48

КОНТРАСТНАЯ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ ХОЛАНГИОГРАФИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПРИЧИН БИЛИАРНОЙ ОБСТРУКЦИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО И ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА

В.В. Зарубин, А.П. Куражов, В.Д. Завадовская, О.В. Родионова, О.С. Тонких, И.Ю. Клиновицкий, М.А. Зоркальцев, В.И. Харитонкин

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2. E-mail: vladislav.zrb@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Определение причины холестаза и лечение пациентов с синдромом механической желтухи остаются актуальной задачей из-за устойчивого роста заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны и высокой частоты диагностических ошибок. В дифференциальной диагностике причин механической желтухи наибольшее значение имеют методы медицинской визуализации. В мировой литературе имеются немногочисленные сообщения об оценке диагностического потенциала мультиспиральной компьютерной томографии в условиях прямого контрастирования билиарного дерева с помощью эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, чрескожно-чреспеченочной холангиографии либо через предустановленный паллиативный дренаж в желчных протоках. Не существует общепринятого лучевого алгоритма для определения причин билиарной обструкции, что приводит к многократному или последовательному неэффективному использованию различных методов медицинской визуализации, усложняя диагностический процесс. **Цель исследования** – оценить диагностическую эффективность контрастной компьютерно-томографической холангиографии (МСКТ-ХГ) в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных причин обструкции желчных путей при синдроме механической желтухи. **Материал и методы.** В исследование включены 55 пациентов с механической желтухой, находившихся на лечении в хирургическом стационаре с июля 2016 г. по июль 2019 г. **Результаты.** Установлено, что контрастная МСКТ-ХГ в диагностике уровня и причин билиарной обструкции как злокачественного, так и доброкачественного генеза обладает более высокой информативностью по сравнению с рентгеновской эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией. Диагностическая эффективность МСКТ-ХГ в выявлении злокачественных причин билиарной обструкции составила: чувствительность – 93,3 %, специфичность – 92,9 %, точность – 93,1 %, а доброкачественных – 92,9, 93,3 и 93,1 % соответственно. **Заключение.** Контрастная компьютерно-томографическая холангиография на основании высокой точности является перспективной диагностической методикой при обструкции желчных путей.

Ключевые слова: механическая желтуха, холангиокарцинома, рак поджелудочной железы, холангиопанкреатография, компьютерная томография.

Зарубин Владислав Вадимович, Vladislav.zrb@gmail.com

CONTRAST-ENHANCED COMPUTED TOMOGRAPHIC CHOLANGIOGRAPHY IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE MALIGNANT AND BENIGN CAUSES OF BILIARY OBSTRUCTION

V.V. Zarubin, A.P. Kurazhov, V.D. Zavadovskaja, O.V. Rodionova, O.S. Tonkih, I.Ju. Klinovitsky, M. A. Zorkaltsev, V.I. Haritonkin

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia
2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia. E-mail: vladislav.zrb@gmail.com

Abstract

Introduction. Determination of the cause of cholestasis and treatment of patients with obstructive jaundice syndrome remains challenging owing to the steady rise in diseases of the hepatopancreatoduodenal zone and the high frequency of diagnostic errors. In the differential diagnosis of the causes of obstructive jaundice, diagnostic imaging techniques are of the greatest importance. In the world literature, there are few reports on the assessment of the diagnostic potential of multispiral computed tomography under conditions of direct contrasting of the biliary tree using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, percutaneous transhepatic cholangiography, or through pre-installed palliative drainage in the bile ducts. There is no generally accepted algorithm for determining the causes of biliary obstruction. It leads to ineffective use of various diagnostic imaging techniques, complicating the diagnostic process. **The purpose of the study** was to evaluate the diagnostic efficacy of contrast-enhanced CT cholangiography (CT-CG) in the differential diagnosis of causes of malignant and benign biliary obstruction in cases with obstructive jaundice syndrome. **Material and methods.** The study included 55 patients with obstructive jaundice, who were treated in a surgical hospital from July 2016 to July 2019. **Results.** It was found that contrast CT-CG in diagnosing the causes of biliary obstruction of both malignant and benign genesis is more informative than X-ray endoscopic retrograde cholangiopancreatography. The diagnostic efficacy of CT-CG in detecting causes of malignant biliary obstruction was: 93.3% sensitivity, 92.9% specificity, and 93.1% accuracy. The diagnostic efficacy of CT-CG in detecting causes of benign biliary obstruction was: 92.9%, 93.3% and 93.1%, respectively. **Conclusion.** Based on the high accuracy, contrast-enhanced CT-CG is a promising imaging technique in cases with bile duct obstruction.

Key words: obstructive jaundice, cholangiocarcinoma, pancreatic cancer, cholangiopancreatography, computed tomography.

Механическая желтуха (МЖ) – синдром, характеризующийся желтушным окрашиванием кожи и слизистых оболочек вследствие накопления билирубина в крови, обусловленный механическим нарушением оттока желчи из внепеченочных желчных протоков в двенадцатиперстную кишку [1]. Причинами МЖ могут быть как злокачественные (25,5–59,0 %), так и доброкачественные (11,6–74,4 %) заболевания гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ) [2]. Определение причины холестаза и лечение пациентов с МЖ остаются актуальной задачей из-за устойчивого роста заболеваний ГПДЗ и высокой частоты (12–38 %) диагностических ошибок [3]. Вместе с тем МЖ может сопровождаться развитием печеночной недостаточности и других тяжелых осложнений, которые приводят к летальному исходу в 14–27 % случаев [2, 3].

В диагностике МЖ наибольшее значение имеют методы медицинской визуализации, которые используются для выявления причины, уровня и степени билиарной обструкции и включают в себя трансабдоминальное ультразвуковое исследование, эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ), чрескожно-чреспеченочную холангиографию (ЧЧХГ), эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУС), интрадуктальную ультрасонографию (ИДУС), магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ), спиральную компьютерную томографию (СКТ), а также спиральную КТ-холангиографию (СКТ-ХГ).

Непрямые лучевые методы, такие как МРХПГ, ЭУС и СКТ, позволяют получать диагностические изображения существенно лучшего качества, а также наряду с их неинвазивностью обладают возможностью стадирования злокачественных новообразований ГПДЗ при меньшей частоте осложнений [4, 5]. Поэтому большинство авторов предлагают рассматривать МРХПГ в диагностике причин МЖ как метод «золотого стандарта». Однако к основным недостаткам МРХПГ следует отнести невозможность синхронного проведения незамедлительных лечебных манипуляций и наличие противопоказаний, связанных с клаустрофобией и имплантированными в организм пациента пара- и ферромагнитными металлоконструкциями.

МСКТ является методом выбора в диагностике злокачественных поражений поджелудочной железы [6, 7], при этом ее чувствительность в вы-

явлении опухолей размерами до 2 см составляет около 70 %, а более 2 см – до 98 % [6]. Помимо этого, МСКТ позволяет определять косвенные признаки данного новообразования [8]. Считается, что МСКТ не может заменить ЭРХПГ ввиду возможности забора тканевого материала для гистологического исследования при выполнении последней [9]. С другой стороны, МСКТ с использованием различного рода реконструкций рассматривают как быстровыполнимую и неинвазивную методику с высокой диагностической точностью. Кроме того, МСКТ может быть полезной при предоперационном планировании, когда лечебные манипуляции с помощью ЭРХПГ не требуются или не могут быть проведены.

В литературе имеются немногочисленные сообщения об оценке диагностического потенциала МСКТ в условиях прямого контрастирования билиарного дерева с помощью ЭРХПГ, ЧЧХГ, либо через предустановленный паллиативный дренаж в желчных протоках [10, 11]. Метод, предложенный H.J. Kim et al. в 2006 г. [10], объединяет МСКТ и прямые методики контрастирования желчных протоков при билиарной обструкции с целью визуализации желчных протоков с одномоментным выявлением возможного внепеченочного морфологического субстрата. Авторами данного метода установлено, что он позволил добиться достаточного наполнения билиарного дерева рентгеноконтрастным препаратом, построить 3D-реконструкции желчного дерева приемлемого для диагностики качества у пациентов с подозрением на холангиокарциному, а также правильно определить объем и распространенность опухоли у 10 из 11 (90,9 %) пациентов [10]. МСКТ в условиях прямого контрастирования билиарного дерева с последующим построением трехмерных реконструкций также применялась для оценки резектабельности опухолей желчных протоков [11]. Однако авторы отметили, что предоперационная визуализация желчных протоков с помощью данного метода не имеет значимого преимущества в определении объема резекции по сравнению с классической ЭРХПГ. Однако в литературе имеются данные о МСКТ с внутривенным контрастным усилением, комбинированной с прямым контрастированием желчных протоков, проводимой с целью определения распространенности холангиокарциномы, установления степени прорастания сосудов, а также для выявления метастатического поражения регионарных лимфоузлов [9].

Пока не существует общепринятого лучевого алгоритма, использующегося для определения причин билиарной обструкции, что приводит к неэффективному использованию различных методов медицинской визуализации, усложняя и замедляя диагностический процесс. Таким образом, сохраняется актуальность поиска эффективного метода выявления и дифференциальной диагностики причин билиарной обструкции у пациентов с МЖ. Имеющиеся в литературе сведения позволяют рассматривать МСКТ-ХГ как перспективный метод.

Цель исследования – оценить диагностическую эффективность контрастной компьютерно-томографической холангиографии в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных причин обструкции желчных путей у пациентов с механической желтухой.

Материал и методы

В представленный анализ включены результаты обследования 55 пациентов (22 мужчины, 23 женщины, средний возраст – 57,8 ± 9,3 года), находившихся на лечении в хирургическом стационаре по поводу синдрома механической желтухи с июля 2016 г. по июль 2019 г. Для сравнительной оценки диагностических возможностей МСКТ-ХГ они были разделены на 2 группы (табл. 1). Пациентам основной группы (n=29) проводилась МСКТ с внутривенным контрастированием в сочетании с прямым контрастированием желчных протоков (через дуоденальный катетер или через предуста-

Таблица 1/Table 1

Клиническая характеристика исследуемых пациентов основной группы и группы сравнения

Clinical characteristics of the study group patients and the control group patients

Клиническая характеристика/ Clinical characteristics		Основная группа (n=29)/ Study group (n=29)	Группа сравнения (n=26)/ Control group (n=26)
Пол/Sex	Муж/Males	17 (58,6 %)	6 (23,1 %)
	Жен/Females	12 (41,4 %)	20 (76,9 %)
Возраст, лет/Age,years		63,8 ± 9,3	51,2 ±1 7,5
Желтуха/Jaundice		24 (82,7 %)	14 (53,8 %)
Болевой синдром/Pain syndrome		17 (58,6 %)	23 (88,4 %)
Потемнение мочи/Darkening of urine		8 (27,6 %)	6 (23,1 %)
Тошнота/Nausea		8 (27,6 %)	13 (50,0 %)
Обесцвечивание кала/Discoloration of feces		3 (10,3 %)	-
Гипертермия/Hyperthermia		2 (6,9 %)	1 (3,8 %)
Билирубин общий, мкмоль/л/Total bilirubin, μmol/l		75 [41,6; 150]	42,5 [16,4; 121,7]
Билирубин прямой, мкмоль/л/Direct bilirubin, μmol/l		54 [29; 115,5]	23,9 [9,12; 84,85]

Таблица 2/Table 2

Нозологические формы у пациентов основной группы с синдромом МЖ

Nosological forms in patients of the study group with OJ syndrome

Нозологическая форма/Nosological form	Число случаев/Number of cases
Причины МЖ злокачественного характера/Causes of Malignant OJ	
Рак поджелудочной железы/Pancreatic cancer	9 (31,0 %)
Холангиокарцинома/Cholangiocarcinoma	4 (13,7 %)
Рак большого дуоденального соска/Cancer of the large duodenal papilla	1 (3,4 %)
Альвеококкоз/Alveococcosis	1 (3,4 %)
Причины МЖ доброкачественного характера/Causes of benign OJ	
Холедохолитиаз/Choledocholithiasis	6 (20,7 %)
Поствоспалительная стриктура/Post-inflammatory stricture	5 (17,2 %)
Папиллит/Papillitis	1 (3,4 %)
Острый описторхоз, гепатохолангитический вариант/ Acute opisthorchiasis, hepatocholangitis variant	1 (3,4 %)
Хронический холангит/Chronic cholangitis	1 (3,4 %)
Итого/Total	29 (100,0 %)

новленный билиарный дренаж). Пациенты группы сравнения (n=26) исследовались с помощью рентгеновской ЭРХПГ по стандартной методике.

По данным комплексного клинико-лабораторного и морфологического исследования у 28 (96,5 %) пациентов был диагностирован обструктивный характер желтухи, в 1 (3,5 %) случае – смешанный. С учетом полученных данных пациенты основной группы были разделены на две подгруппы. В первую вошли 15 (51,7 %) больных с билиарной обструкцией злокачественного характера, средний возраст – 61,8 ± 13,5 года, во вторую подгруппу – 14 (48,3 %) больных с обструкцией, средний возраст – 61,5 ± 12,2 года, у вызванной доброкачественными процессами (табл. 2). Значимых различий по возрасту в сравниваемых подгруппах не наблюдалось (p>0,05).

В группе сравнения на основании результатов комплексного клинико-лабораторного и морфологического исследования все пациенты также были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу вошли 4 (15,4%) пациента с билиарной обструкцией злокачественного характера, во вторую – 22 (84,6 %) больных с обструкцией желчных путей доброкачественного генеза.

Пациентам основной группы проводилась МСКТ с внутривенным контрастированием в сочетании с прямым контрастированием желчных протоков (через дуоденальный катетер при ЭРХПГ или через предустановленный билиарный дренаж). Исследование проводилось на 128-срезовом компьютерном томографе General Electric Optima CT660 в трех стандартных проекциях (аксиальной, сагиттальной, коронарной) по программе объемного сканирования с толщиной срезов 0,6 мм. На первом этапе исследования производилось прямое введение контрастного вещества «Омнипак» 10–15 mgI/мл в желчные протоки (с использованием разведения препарата физиологическим раствором общим объемом до 60 мл). Затем осуществлялся контроль контрастирования желчных протоков с помощью выполнения обзорной КТ в положении лежа на спине. На втором этапе исследования для получения постконтрастных изображений ГПДЗ проводилось внутривенное пофазное болюсное контрастирование в артериальную, венозную и отсроченную фазы препаратом «Омнипак» (300 мг/мл) в дозе 1 мл/кг массы тела двухкамерным силовым инжектором со скоростью введения контрастного вещества 3 мл/с. Для оценки паренхиматозных органов применяли построение многоплоскостных (MPR) реконструкций. Для визуализации сосудистых структур использовались изображения с применением проекции максимальной интенсивности (MIP). Для наглядной демонстрации 3D-анатомии билиарного дерева использовались объемные рендеринговые изображения.

Качественная оценка результатов исследования включала в себя анализ состояния желчевыводящих протоков и протоков поджелудочной железы с определением их дилатации и ее степени, выявление дефектов наполнения, установление локализации стриктур в случае их обнаружения с определением характера их контуров и протяженности, визуальную оценку характера накопления рентгеноконтрастного препарата опухолевыми образованиями при их наличии, установление вовлечения в опухолевый процесс окружающей ткани смежных органов, а также оценку состояния регионарных лимфатических узлов. Окончательный диагноз заболеваний ГПДЗ, приведших к синдрому МЖ, установлен на основании гистологического исследования операционного материала (n=48) и динамического наблюдения за пациентами с привлечением комплексного клинико-инструментального исследования (n=7).

Статистическая обработка материала производилась с помощью математических пакетов STATISTICA 10, SPSS 23.0. Для проверки статисти-

ческих гипотез о виде распределения применялся критерий Шапиро–Уилка. Для оценки значимости различий количественных величин в двух независимых выборках использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Сравнение частот бинарного признака в двух несвязанных группах осуществлялось с помощью двухстороннего точного критерия Фишера и критерия χ^2 в зависимости от количества наблюдений в выборках [12]. Пороговый уровень статистической значимости соответствовал величине ошибки p=0,05.

Результаты

По данным контрастной компьютерно-томографической холангиографии КТ-картина билиарной обструкции характеризовалась стойким сужением или отсутствием заполнения контрастным веществом желчных протоков различной протяженности, супрастенотическим расширением (более 8 мм при наличии желчного пузыря и более 10 мм после холецистэктомии) в сочетании с генерализованным или локальным расширением внутрипеченочных желчных протоков, отсутствием «сброса» контрастного вещества в просвет двенадцатиперстной кишки. При этом уровень билиарной обструкции удалось установить во всех случаях (n=29, 100 %), а ее локализациями явились панкреатический отдел холедоха (n=14, 48,3 %), периампулярный отдел холедоха (n=12, 41,3 %) и проксимальные внепеченочные протоки (n=2, 6,9 %). В 1 (3,4 %) случае у пациента с описторхозом признаков билиарной обструкции на момент исследования не выявлено, а гипербилирубинемия объяснялась токсическим поражением паренхимы печени на фоне транзиторной обструкции билиарных путей. Таким образом, чувствительность и точность диагностики уровня билиарной обструкции при использовании данной методики составили 100 и 100 % соответственно (специфичность метода не оценивалась ввиду отсутствия истинно отрицательных результатов).

Оценка диагностических возможностей контрастной компьютерно-томографической холангиографии в определении природы билиарной обструкции требовала раздельного изучения особенностей лучевой картины в двух выделенных нами группах пациентов с МЖ злокачественного и доброкачественного генеза соответственно.

В качестве основных причин МЖ злокачественного генеза выступили рак поджелудочной железы и холангиокарцинома. При раке поджелудочной железы (n=9, 100 %) определялось локальное увеличение головки органа (n=5, 55,5 %), исчезновение ее дольчатости (n=8, 88,8 %), нарушение дифференцировки головки от стенки двенадцатиперстной кишки (n=7, 77,7 %), наличие изоденсивных или гиподенсивных образований, более четко определяемых в артериальную и портальную фазы сканирования (n=4, 44,4 %), расширение Вирсунгова протока более 4 мм на уровне тела и хвоста поджелудочной железы (n=4, 44,4 %) и его «обрыв» в головке поджелудочной железы (n=5, 55,5 %) (рис. 1).

КТ-семиотика холангиокарциномы (n=3, 75,0 %) характеризовалась концентрическим сужением различных отделов внепеченочных желчных протоков (n=3, 100 %), супрастенотическим расширением желчных протоков, расположенных проксимальнее места обструкции (n=3, 100 %) и наличием неравномерного утолщения стенок желчных протоков (n=3, 100 %), которое сопровождалось увеличением их плотностных характеристик в артериальную и отсроченную фазы контрастирования (до +70…+100 Hu и +70…+75 Hu соответственно) (n=2, 66,7 %). Один случай холангиоцеллюлярной карциномы был ошибочно расценен как поствоспалительная стриктура холедоха вследствие отсутствия утолщения стенок общего

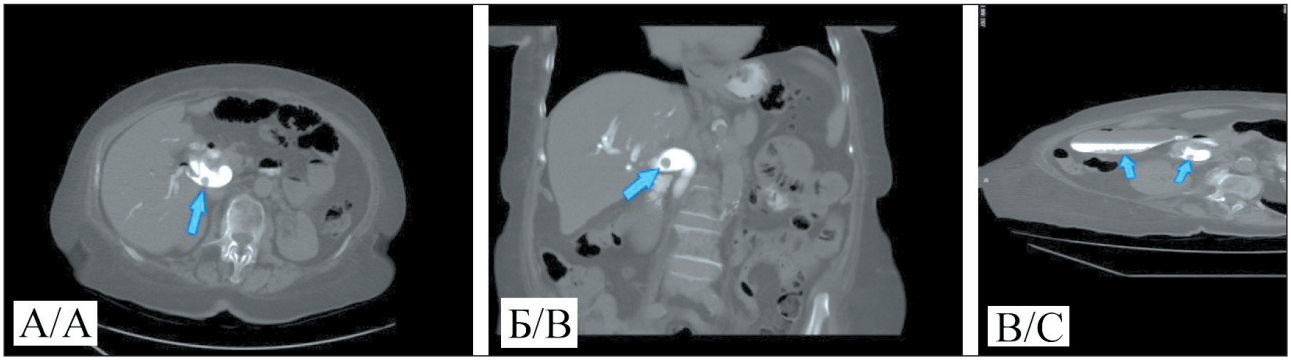


Рис. 1. Контрастная КТ-холангиография. Рак головки поджелудочной железы, МЖ злокачественного генеза. На аксиальном (А) и фронтальных срезах (Б, В), полученных в портальную фазу исследования в условиях прямого контрастирования внепеченочных желчных протоков, визуализируется неравномерно контрастированное объемное образование головки поджелудочной железы, вызывающее компрессию общего желчного протока. ИП результат диагностики причины МЖ злокачественного генеза

Fig. 1. Contrast-enhanced CT cholangiography. Pancreatic head cancer, OJ of malignant origin. On axial (A) and frontal sections (B, C) obtained in the portal phase of the study under conditions of direct contrasting of the extrahepatic bile ducts, an unevenly contrasted lesion of the pancreatic head is visualized, causing compression of the common bile duct. TP result of diagnosing the cause of OJ of malignant origin

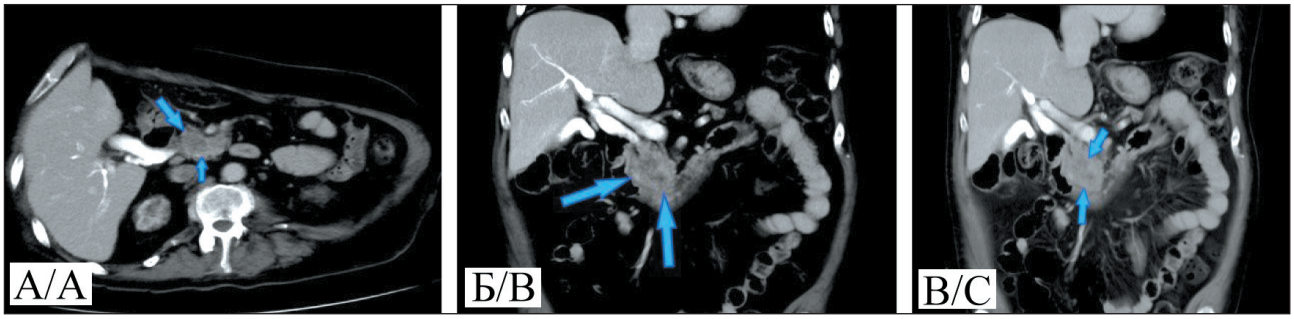


Рис. 2. Контрастная КТ-холангиография пациента с конкрементом в общем желчном протоке, МЖ доброкачественного генеза. На аксиальном (А), фронтальном (Б) срезах и в аксиальной плоскости относительно желчного пузыря (В), полученных в нативную фазу исследования в условиях прямого контрастирования внепеченочных желчных протоков, визуализируются дефекты наполнения, соответствующие конкрементам в общем желчном протоке и желчном пузыре. ИП результат диагностики причины МЖ доброкачественного генеза

Fig. 2. Contrast CT cholangiography of a patient with calculus in the common bile duct, OJ of benign origin. On the axial (A), frontal (B) sections and in the axial plane relative to the gallbladder (C), obtained in the native phase of the study under conditions of direct contrasting of the extrahepatic bile ducts, filling defects corresponding to calculi in the common bile duct and gall bladder are visualized. TP result of diagnosing the cause of OJ of benign origin

желчного протока на фоне его обструкции на уровне панкреатического отдела. При этом структурных и денситометрических изменений головки поджелудочной железы на нативных и постконтрастных изображениях не было выявлено, что может быть обусловлено схожими структурными и плотностными характеристиками опухоли и окружающих тканей поджелудочной железы. Данный случай был расценен как ложноотрицательный результат диагностики причин МЖ злокачественного генеза.

У пациентов с МЖ доброкачественного генеза КТ-семиотика причин билиарной обструкции при холедохолитиазе (n=6) включала как непосредственную визуализацию обызвествленных желчных конкрементов на нативных КТ-изображениях (n=2, 33,3%), так и гиподенсивные внутрипросветные дефекты наполнения (n=4, 66,7%) (рис. 2).

В случаях поствоспалительных стриктур (n=5) наблюдалось неравномерное локальное сужение просвета внепеченочных желчных протоков различной протяженности без признаков утолщения их стенок и накопления контрастного вещества. Холангит (n=1) проявлялся равномерным утолщением стенок и увеличением просвета желчных протоков. Папиллит (n=1) характеризовался неравномерным сужением просвета терминального отдела холедоха с четкими, ровными контурами, окруженным по периферии гиподенсивным ободком, вдающимся в просвет ДПК на фоне ее заполнения контрастным веществом. Один случай поствоспалительной стриктуры общего желчного протока характеризовался его протяженным сужением (до 13,5 мм) с утолщением стенок и контрастным усилением в портальную и отсроченную фазы сканирования и был ошибочно расценен как холангиокарцинома, вероятно, вследствие сочетания стриктуры с воспалительным процессом (холангитом). Данный случай был расценен как ЛО результат диагностики причин МЖ доброкачественного генеза.

Показатели диагностической эффективности МСКТ-ХГ и ЭРХПГ, а также их сравнительная характеристика представлены в табл. 3–6.

Обсуждение

В данном исследовании проведена оценка диагностических возможностей мультиспиральной компьютерной томографии, сочетанной с прямым контрастированием желчных протоков в выявлении уровня и причин билиарной обструкции у пациентов с МЖ в сравнении с рентгеновской ЭРХПГ. Из литературы известно, что, несмотря на наличие методов, способных обеспечивать визуализацию желчных протоков и определять место обструкции и внутрипросветные изменения, ни один из них не позволяет проводить одномоментную оценку внепротоковых изменений, особенно характерных для злокачественных

Таблица 3/Table 3

Оценка результатов диагностических исследований в выявлении уровня билиарной обструкции

Evaluation of the results of diagnostic studies in identifying the level of biliary obstruction

Метод диагностики/Diagnostic imaging technique	Результаты/Results			
	ИП/TP	ЛП/FP	ИО/TN	ЛО/FN
МСКТ-ХГ/Multispiral CT-HG	29	0	0	0
ЭРХПГ/ ERCP	21	0	0	5

Примечание: ИП – истинно положительные, ЛП – ложноположительные, ИО – истинно отрицательные, ЛО – ложноотрицательные.

Note: TP – true-positive, FP – false-positive, TN – true-negative, FN – false-negative.

Таблица 4/Table4

Оценка результатов диагностических исследований в выявлении причин билиарной обструкции злокачественного генеза

Evaluation of the results of diagnostic studies in identifying the causes of biliary obstruction of malignant genesis

Метод диагностики/ Diagnostic imaging technique	Результаты/Results			
	ИП/TP	ЛП/FP	ИО/TN	ЛО/FN
МСКТ-ХГ/Multispiral CT-HG	14	1	13	1
ЭРХПГ/ERCP	1	0	22	3

Примечание: ИП – истинно положительные, ЛП – ложноположительные, ИО – истинно отрицательные, ЛО – ложноотрицательные.

Note: TP – true-positive, FP – false-positive, TN – true-negative, FN – false-negative.

Таблица 5/Table 5

Оценка результатов диагностических исследований в выявлении причин билиарной обструкции доброкачественного генеза

Evaluation of the results of diagnostic studies in identifying the causes of biliary obstruction of benign genesis

Метод диагностики/ Diagnostic imaging technique	Результаты/Results			
	ИП/TP	ЛП/FP	ИО/TN	ЛО/FN
МСКТ-ХГ/Multispiral CT-HG	13	1	14	1
ЭРХПГ/ERCP	11	14	1	0

Примечание: ИП – истинно положительные, ЛП – ложноположительные, ИО – истинно отрицательные, ЛО – ложноотрицательные.

Note: TP – true-positive, FP – false-positive, TN – true-negative, FN – false-negative.

Таблица 6/Table 6

Сравнительная характеристика диагностической эффективности МСКТ-ХГ и ЭРХПГ

Comparative characteristics of the diagnostic efficiency of Multispiral CT-HG and ERCP

Метод/Method	Чувствительность/ Sensitivity	Специфичность/ Specificity	ППУ/ PPL	ОПУ/ NPL	Точность/ Accuracy
МСКТ-ХГ в определении уровня билиарной обструкции/Multispiral CT-HG in determining the level of biliary obstruction	100,0 %	–	100,0 %	–	100,0 %
ЭРХПГ в определении уровня билиарной обструкции/ ERCP in determining the level of biliary obstruction	80,8 %	–	100,0 %	–	80,8 %
Различие МСКТ-ХГ и ЭРХПГ в определении уровня билиарной обструкции/ Difference between multispiral CT-HG and ERCP in determining the level of biliary obstruction	p=0,59	–	p=1,0	–	p=0,59
МСКТ-ХГ (злокачественные причины)/ Multispiral CT-HG (malignant causes)	93,3 %	92,9 %	93,3 %	92,9 %	93,1 %
Различие МСКТ-ХГ и ЭРХПГ в диагностике злокачественных причин МЖ/Difference between multispiral CT-HG and ERCP in determining the malignant causes of OJ	p=0,35	p=0,88	p=1,0	p=0,91	p=0,90
МСКТ-ХГ (доброкачественные причины с уточнением)/Multispiral CT-HG (benign causes)	92,9 %	93,3 %	92,9 %	93,3 %	93,1 %
ЭРХПГ (злокачественные причины)/ ERCP (malignant causes)	25,0 %	100,0 %	100,0 %	88,0 %	88,5 %
ЭРХПГ (доброкачественные причины с уточнением)/ ERCP (benign causes)	100,0 %	6,7 %	44,0 %	100,0 %	46,2 %
Различие МСКТ-ХГ и ЭРХПГ в диагностике доброкачественных причин МЖ/ Difference between multispiral CT-HG and ERCP in diagnosis of benign causes of OJ	p=0,90	p=0,007	p=0,15	p=1,0	p=0,11

Примечание: ППУ – положительный предсказательный уровень, ОПУ – отрицательный предсказательный уровень.

Note: PPL – positive predictive level, NPL – negative predictive level.

новообразований. При этом некоторые методы лучевой диагностики не обладают достаточным пространственным разрешением (например, УЗИ). Кроме того, данные методы, включая ЭРХПГ, не могут обеспечить исчерпывающую визуализацию внепротоковых изменений и, следовательно, могут быть неэффективными в оценке распространенности опухолей и установлении регионарного и отдаленного метастазирования.

Использование КТ-холангиографии, сочетанной с внутривенным контрастированием, позволяет визуализировать как уровень билиарной обструкции, так и внутрипросветные изменения и стенки желчных протоков, а главное внепротоковые структуры, включая паренхиму печени и поджелудочной железы, а также стенки ДПК. При этом внутривенное контрастирование позволяет оценивать состояние кровоснабжения в области патологических изменений, особенно опухолевого характера, и корректно определять распространенность неопластического процесса за пределы стенок желчных протоков и степень инвазии паренхимы печени.

В нашем исследовании установлено, что контрастная МСКТ-ХГ значительно превосходит рентгеновскую ЭРХПГ в определении уровня билиарной обструкции у всех исследованных пациентов с МЖ. В определении уровня билиарной обструкции у пациентов с МЖ как злокачественного, так и доброкачественного генеза чувствительность контрастной МСКТ-ХГ оказалась на 19,2 % выше, чем ЭРХПГ (100,0 и 80,8 % соответственно). Это, в первую очередь, может быть объяснено значительно более высокой разрешающей способностью МСКТ-ХГ в условиях прямого контрастирования билиарного дерева по сравнению с ЭРХПГ. Также в нашем исследовании контрастная МСКТ-ХГ в диагностике причин билиарной обструкции злокачественного генеза значительно превосходила ЭРХПГ по чувствительности (на 68,3 %).

КТ-холангиография, дополненная внутривенным контрастированием, позволила выявить конкременты во всех случаях, в том числе и «рентгенонегативные». Значительно расширяет возможности данного метода постобработка полученных диагностических изображений, позволяющая уточнять информацию о степени кровоснабжении выявленного морфологического субстрата, характере роста опухоли и степени ее распространенности в случаях МЖ злокачественного генеза. В частности, контрастное усиление выявленного патологического образования однозначно исключает холедохолитиаз. В нашем исследовании в диагностике причин билиарной обструкции у пациентов с МЖ доброкачественного генеза контрастная МСКТ-ХГ значительно превосходила рентгеновскую ЭРХПГ по специфичности и точности (на 68,3 и 46,9 % соответственно), при этом различия по специфичности достигали уровня статистической значимости (p=0,007), а различия по точности к нему приближались (p=0,11).

Для корректной диагностики МЖ различного генеза важное значение имеют практические аспекты процедуры КТ-холангиографии, которые описаны выше. Эмпирическим путем установлено, что информативность КТ-холангиографии зависит от успешной катетеризации желчных протоков и концентрации вводимого в протоки контрастного вещества. В нашем исследовании оптимальная концентрация контраста составила 10–15 mgI/мл, более высокая концентрация приводила к артефактам, а низкая – не позволяла получать необходимое контрастирование.

Наши данные несколько превосходят результаты, полученные A. Singh et al. [4] в ходе исследования возможностей динамической МСКТ. В данной работе показатели чувствительности, специфичности и точности динамической МСКТ в определении причин билиарной обструкции доброкачественного характера составили 82,86; 54,55 и 95,84 %, злокачественного – 91,43; 91,67 и 90,91 % соответственно. Вместе с тем в диагностике причин МЖ целесообразно сравнивать информативность МСКТ-ХГ и МРХПГ. Так, показатели чувствительности, специфичности и точности МРХПГ в определении причин билиарной обструкции доброкачественного (98, 100, 95,83 %) и злокачественного (95,83, 100, 98 %) генеза в работе A. Singh et al. [4] несколько превосходили полученные в нашем исследовании. В другой работе [13] авторы использовали контрастную МСКТ и МРТ/МРХПГ для дифференциации причин билиарной обструкции доброкачественного и злокачественного характера и показали, что площадь под ROC-кривой (AUC) была значительно выше при использовании МСКТ (0,98) по сравнению с МРТ/МРХПГ (0,86), что противоречит результатам A. Singh et al. [4]. В исследовании S. Verma et al. [14], подобном нашему, в диагностике причин МЖ злокачественного генеза авторы получили чувствительность и специфичность МСКТ, равные 94,2 и 85 %, а МРХПГ – 86 и 92 % соответственно. По данным F.S. Ferrari et al. [15], диагностическая точность, чувствительность и специфичность КТ в установлении причин билиарной обструкции составили 92,59, 90,9 и 93,75 %, а МРХПГ – 93,13, 90 и 94 % соответственно. S.W. Anderson et al. [16] провели исследование диагностической эффективности контрастной и нативной МСКТ в выявлении холедохолитиаза и установили, что чувствительность, специфичность и точность этих методов составляют 69/87, 83/92 и 84/88 % соответственно. В нашем исследовании удалось корректно идентифицировать все случаи холедохолитиаза (n=6, 100 %), однако выборка пациентов была немногочисленной. Вышеперечисленное свидетельствует о том, что вопрос о предпочтительном использовании МСКТ или МРТ/МРХПГ

при обследования пациентов с МЖ различного генеза до конца не решен. Однако судя по полученным в нашей работе данным, существуют серьезные предпосылки, что включение в алгоритм обследования пациентов с МЖ контрастной компьютерно-томографической холангиографии позволит повысить точность диагностики причин билиарной обструкции.

Заключение

Контрастная компьютерно-томографическая холангиография за счет высокой точности является перспективной методикой дифференциальной диагностики причин обструкции желчных путей злокачественного и доброкачественного генеза, позволяющей одномоментно оценивать состояние как самих желчных протоков, так и внутри- и внепротоковых морфологических изменений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Савельев В.С., Кириенко А.И., Абакумов М.М., Андрияшкин В.В., Астапов Д.А., Белов Ю.В., Гаврилов С.Г.* Клиническая хирургия: национальное руководство. М., 2009. 832 с. [*Saveliev V.S., Kirienko A.I., Abakumov M.M., Andriyashkin V.V., Astapov D.A., Belov Yu.V., Gavrilov S.G.* Clinical surgery: national guidelines. Moscow, 2009. 832 p. (in Russian)].
2. *Елисеев С.М., Корнилов Н.Г., Чикотеев С.П., Гумеров Р.Р.* Обоснование хирургической тактики при механической желтухе (аналитический обзор литературы). Acta Biomedica Scientifica. 2010; 5(75): 233–239. [*Eliseev S.M., Kornilov N.G., Chikoteev S.P., Gumerov R.R.* Ground of surgical tactics at obstructive jaundice. Analytical literary review. Acta Biomedica Scientifica. 2010; 5(75): 233–239. (in Russian)].
3. *Малаханов В.А., Селиверстов П.В., Гумеров Р.Р.* Нарушение проходимости желчевыводящих путей. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2016; 147(8): 5–10. [*Malakhanov V.A., Seliverstov P.V., Gumerov R.R.* Abnormality of biliary patency. Siberian medical journal (Irkutsk). 2016; 147(8): 5–10. (in Russian)].
4. *Singh A., Mann H.S., Thukral C.L., Singh N.R.* Diagnostic Accuracy of MRCP as Compared to Ultrasound/CT in Patients with Obstructive Jaundice. J Clin Diagn Res. 2014 Mar; 8(3): 103–7. doi: 10.7860/JCDR/2014/8149.4120.
5. *Suthar M., Purohit S., Bhargav V., Goyal P.* Role of MRCP in Differentiation of Benign and Malignant Causes of Biliary Obstruction. J Clin Diagn Res. 2015 Nov; 9(11): TC08–12. doi: 10.7860/JCDR/2015/14174.6771.
6. *Frampas E., David A., Regenet N., Touchefeu Y., Meyer J., Morla O.* Pancreatic carcinoma: Key-points from diagnosis to treatment. Diagn Interv Imaging. 2016 Dec; 97(12): 1207–1223. doi: 10.1016/j.diii.2016.07.008.
7. *Chu L.C., Singhi A.D., Haroun R.R., Hruban R.H., Fishman E.K.* The many faces of pancreatic serous cystadenoma: Radiologic and pathologic correlation. Diagn Interv Imaging. 2017; 98(3): 191–202. doi: 10.1016/j.diii.2016.08.005.
8. *Barral M., Faraoun S.A., Fishman E.K., Dohan A., Pozzessere C., Berthelin M.A., Bazeries P., Barat M., Hoeffel C., Soyer P.* Imaging features of rare pancreatic tumors. Diagn Interv Imaging. 2016 Dec; 97(12): 1259–1273. doi: 10.1016/j.diii.2016.07.013.
9. *Kim H.J., Kim A.Y., Hong S.S., Kim M.H., Byun J.H., Won H.J., Shin Y.M., Kim P.N., Ha H.K., Lee M.G.* Biliary ductal evaluation of hilar cholangiocarcinoma: three-dimensional direct multi-detector row CT cholangiographic findings versus surgical and pathologic results--feasibility study. Radiology. 2006 Jan; 238(1): 300–8. doi: 10.1148/radiol.2381041902.
10. *Lee H.Y., Kim S.H., Lee J.M., Kim S.W., Jang J.Y., Han J.K., Choi B.I.* Preoperative assessment of resectability of hepatic hilar cholangiocarcinoma: combined CT and cholangiography with revised criteria. Radiology. 2006 Apr; 239(1): 113–21. doi: 10.1148/radiol.2383050419.
11. *Andert A., Bruners P., Heidenhain C., Ulmer F., Klink C.D., Alizai P.H., Kuhl C., Neumann U.P., Binnebösel M.* Impact of Preoperative Three-Dimensional Computed Tomography Cholangiography on Postoperative Resection Margin Status in Patients Operated due to Hilar Cholangiocarcinoma. Gastroenterol Res Pract. 2017; 2017: 1947023. doi: 10.1155/2017/1947023.
12. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., 2002. 312 с. [*Rebrova O.Yu.* Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package. Moscow, 2002. 312 p. (in Russian)].
13. *Ishimaru K., Ishimaru H., Matsuoka Y., Ashizawa K., Koshiishi T., Fujimoto T., Uetani M.* Multidetector-row CT in patients with suspected obstructive jaundice: Comparison with non-contrast MRI with MR cholangiopancreatography. Acta Medica Nagasakiensia. 2005; 50(4): 147–154.
14. *Verma S., Sahai S., Gupta P., Munshi A., Verma S., Goyal P.* Obstructive jaundice-aetiological spectrum, clinical, biochemical and radiological evaluation at a tertiary care teaching hospital. Intern J Trop Med. 2010; 7(2): 5.
15. *Ferrari F.S., Fantozzi F., Tasciotti L., Vigni F., Scotto F., Frasci P.* US, MRCP, CCT and ERCP: a comparative study in 131 patients with suspected biliary obstruction. Med Sci Monit. 2005 Mar; 11(3): MT8–18.
16. *Anderson S.W., Lucey B.C., Varghese J.C., Soto J.A.* Accuracy of MDCT in the diagnosis of choledocholithiasis. Am J Roentgenol. 2006 Jul; 187(1): 174–80. doi: 10.2214/AJR.05.0459.

Поступила/Received 02.09.2020
Принята в печать/Accepted 15.10.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зарубин Владислав Вадимович, аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: Vladislav.zrb@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5986-1030.

Куражов Алексей Петрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-1316-5421.

Завадовская Вера Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0001-6231-7650.

Родионова Оксана Валерьевна, кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения томографических методов исследования, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия).

Тонких Ольга Сергеевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением томографических методов исследования, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия).

Клиновицкий Игорь Юрьевич, кандидат медицинских наук, заведующий клиникой общей хирургии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск, Россия).

Зоркальцев Максим Александрович, доктор медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия).

Харитонкин Владислав Игоревич, врач-хирург клиники общей хирургии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Зарубин Владислав Вадимович: концепция и дизайн статьи, сбор и обработка данных, статистическая обработка, написание текста статьи.
Куражов Алексей Петрович: концепция и дизайн статьи, анализ данных, редактирование, статистическая обработка, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Завадовская Вера Дмитриевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Родионова Оксана Валерьевна: анализ данных, редактирование.
Тонких Ольга Сергеевна: анализ данных, редактирование.
Клиновицкий Игорь Юрьевич: анализ данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Зоркальцев Максим Александрович: анализ данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Харитонкин Владислав Игоревич: анализ данных, редактирование.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vladislav V. Zarubin, Postgraduate student of Diagnostic and Therapeutic Radiology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: vladislav.zrb@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5986-1030.
Aleksey P. Kurazhov, MD, PhD, Professor of Diagnostic and Therapeutic Radiology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1316-5421.
Vera D. Zavadovskaja, MD, PhD, Professor of Diagnostic and Therapeutic Radiology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-6231-7650.
Oksana V. Rodionova, MD, PhD, Radiologist, Computed Tomography Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).
Ol'ga S. Tonkikh, MD, PhD, Head of Computed Tomography Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).
Igor Yu. Klinovitskiy, MD, PhD, Head of Department, General Surgery Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).
Maksim A. Zorkaltsev, MD, PhD, Professor of Diagnostic and Therapeutic Radiology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).
Vladislav I. Haritonkin, MD, PhD, Surgeon, General Surgery Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Vladislav V. Zarubin: study conception and design, data collection and analysis, statistical analysis, writing of the manuscript.
Aleksey P. Kurazhov: study conception and design, data analysis, statistical analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.
Vera D. Zavadovskaja: critical revision of manuscript for important intellectual content
Oksana V. Rodionova: data collection and analysis, editorial revision.
Ol'ga S. Tonkikh: data collection and analysis, editorial revision.
Igor Yu. Klinovitskiy: data collection and analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content
Maksim A. Zorkaltsev: data collection and analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content
Vladislav I. Haritonkin: data collection and analysis, editorial revision.

Funding
This study required no additional funding.
Conflict of interest
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-49-56
УДК: 616.351-006.6-08-036:615.28

Для цитирования: *Кочкина С.О., Гордеев С.С., Петров К.С., Мамедли З.З.* Комбинированное лечение операбельного рака прямой кишки с негативными факторами прогноза: проспективное исследование. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 49–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-49-56
For citation: *Kochkina S.O., Gordeyev S.S., Petrov K.S., Mammedli Z.Z.* Combined treatment of operable rectal cancer with negative prognosis factors: a prospective study. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 49–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-49-56

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ С НЕГАТИВНЫМИ ФАКТОРАМИ ПРОГНОЗА: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.О. Кочкина[1], С.С. Гордеев[1], К.С. Петров[2], З.З. Мамедли[1]

ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия[1]
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: sofia.kochkina@yandex.ru[1]
Сеть медицинских центров «Медскан», г. Москва, Россия[2]
Россия, 188663, г. Москва, Ленинградское шоссе, 47[2]

Аннотация

Введение. Неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) является потенциальной альтернативой химиолучевой терапии (ХЛТ) у больных раком прямой кишки (РПК) и позволяет провести раннюю профилактику отдаленного метастазирования. **Цель исследования** – изучить безопасность и эффективность НАХТ у больных раком верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки без поражения мезоректальной фасции. **Материал и методы.** В период с 2016 по 2019 г. в пилотное проспективное исследование было включено 136 больных раком верхнеампулярного (cmrT2-T4aN+M0, cmrT4aN0M0) и среднеампулярного (cmrT3cN0M0, cmrT2N+M0) отделов прямой кишки. Всем пациентам проводилось 4 курса НАХТ по схеме CapOx. Эффект оценивался на основании МРТ малого таза: при наличии регрессии или стабилизации выполняли хирургическое лечение, при прогрессировании – ХЛТ, затем операцию. После операции всем пациентам планировалось проведение адъювантной химиотерапии до суммарной продолжительности 6 мес. Первичной конечной точкой являлась частота полного лечебного патоморфоза (Mandard TRG 1). Вторичные конечные точки включали частоту прогрессирования заболевания, токсичность (NCI-CTC v.5.0), послеоперационные осложнения (Clavien-Dindo), соблюдение режима химиотерапии и отдаленные результаты лечения. **Результаты.** У 15 из 130 (11 %) пациентов, которым до операции проводилась только НАХТ, диагностирован полный лечебный патоморфоз TRG 1. Полный курс химиотерапии суммарной продолжительностью 6 мес (НАХТ + адъювантная полихимиотерапия (ПХТ)) получили 99 (72,8 %) пациентов. После неоадъювантной химиотерапии 6 (4,3 %) пациентов были направлены на ХЛТ, из них 5 (3,67 %) в связи с локальным прогрессированием по данным МРТ, 1 (0,7 %) в связи с токсичностью III степени на фоне 1 курса ПХТ и невозможностью продолжения химиотерапевтического лечения в запланированном объеме. Лучевая терапия у всех пациентов привела к частичной регрессии опухоли. Системного прогрессирования на фоне ПХТ не отмечено ни у одного пациента. Токсичность III–IV степени была у 7 (5,1 %) пациентов и включала бронхоспазм (n=2, 1,4 %), тромбоцитопению (n=1, 0,7 %), нейтропению (n=1, 0,7 %), периферическую нейропатию (n=1, 0,7 %), кардиотоксичность (n=1, 0,7 %), диарею (n=1, 0,7 %). У 1 (0,7 %) пациентки отмечена токсичность V степени (острый инфаркт миокарда). Резекция R0 выполнена во всех случаях. Послеоперационные осложнения IIIA степени встречались у 6 (4,4 %) пациентов, IIIB – у 5 (3,7 %), V степени (смерть) – у 1 (0,7 %) пациента из-за сепсиса на фоне послеоперационной пневмонии. Частота несостоятельности анастомоза составила 3,6 % (n=5). Медиана наблюдения – 31,4 мес, общая выживаемость и безрецидивная выживаемость – 94 и 92,8 % соответственно. **Заключение.** Неоадъювантная химиотерапия является перспективным вариантом лечения больных раком прямой кишки с негативными прогностическими факторами.

Ключевые слова: рак прямой кишки, неоадъювантная химиотерапия, химиолучевая терапия, факторы прогноза, токсичность, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость.

Кочкина Софья Олеговна, sofia.kochkina@yandex.ru

COMBINED TREATMENT OF OPERABLE RECTAL CANCER WITH NEGATIVE PROGNOSIS FACTORS: A PROSPECTIVE STUDY

S.O. Kochkina[1], S.S. Gordeyev[1], K.S. Petrov[2], Z.Z. Mammedli[1]

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia[1]
24, Kashirskoye shosse, 115478, Moscow, Russia. E-mail: sofia.kochkina@yandex.ru[1]
Medical Centers «Medskan», Moscow, Russia[2]
47, Leningradskoe shosse, 188663, Moscow, Russia[2]

Abstract

Introduction. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) is a potential alternative to chemoradiation therapy (CRT) for rectal cancer and may allow early prevention of distant metastasis. **Objective:** to study the safety and efficacy of NACT for patients with rectal cancer without damage to the mesorectal fascia. **Material and Methods.** From 2016 to 2019, patients with cancer of the upper ampullar (cmrT2-T4aN+M0, cmrT4aN0M0), medium ampullar (cmrT3cN0M0, cmrT2N+M0) rectal regions were included in the pilot prospective study. All patients underwent NACT according to the CapOx 4 scheme. Evaluation of the effect was carried out on the basis of MRI of the small pelvis. In the case of regression or stabilization, surgery was performed, and in the case of progression, CRT was followed by surgery. After surgery, all patients were scheduled for adjuvant chemotherapy for a total duration of 6 months. The primary endpoint was the rate of pathological complete response (Mandard TRG 1). Secondary endpoints included disease progression, toxicity (NCI-CTC v. 5.0), postoperative complications (Clavien-Dindo), chemotherapy regimen, and long-term treatment outcomes. **Results.** 136 patients were included into the study. Of 130 (11 %) patients, who underwent only NACT prior to surgery, 15 had pathological complete response. 99 patients (72.8 %) received a full course of chemotherapy for 6 months (NACT + adjuvant PCT). 6 (4.3 %) patients after neoadjuvant chemotherapy were treated with CRT, 5 (3.67 %) of them due to local progression according to MRI data, 1 (0.7 %) due to grade 3 toxicity during 1 course of PCT and inability to continue chemotherapy treatment plan. Radiation therapy resulted in partial tumor regression in all patients. Systemic progression was not observed in any patient. Grade III–IV toxicity was observed in 7 (5.1 %) patients, including bronchospasm (n=2, 1.4 %), thrombocytopenia (n=1, 0.7 %), neutropenia (n=1, 0.7 %), peripheral neuropathy (n=1, 0.7 %), cardiotoxicity (n=1, 0.7 %), diarrhea (n=1, 0.7 %). Grade V toxicity (acute myocardial infarction) was observed in 1 (0.7 %) patient. R0 resection was performed in all cases. Grade IIIA postoperative complications occurred in 6 (4.4 %) patients, IIIB complications in 5 (3.7 %) patients, and death due to sepsis after postoperative pneumonia in 1 (0.7 %) patient. The frequency of anastomotic leak was 3.6 % (n=5). The median follow-up was 31.4 months, the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) rates were 94 % and 92.8 %. **Conclusion.** Neoadjuvant chemotherapy is a promising treatment option for rectal cancer patients with negative prognostic factors.

Key words: rectal cancer, neoadjuvant chemotherapy, chemoradiation therapy, prognostic factors, toxicity, overall survival, disease-free survival.

Введение

Предоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ) показана большинству больных раком среднеампулярного отдела прямой кишки и больным местнораспространенным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки [1–3]. Несмотря на улучшение локорегионарного контроля, такая стратегия не приводит к значимому повышению общей выживаемости [4, 5]. В то же время ХЛТ может сопровождаться рядом хронических лучевых реакций. У пациентов после низких резекций прямой кишки, получивших такое лечение, выше частота повторных операций, стойких нарушений работы мочеполовой системы: дисфункции сфинктера, недержание мочи, нарушения сексуальной функции. Кроме того, у больных, получавших химиолучевую терапию, выше риск развития метахронных опухолей [6, 7].

Развитие современных технологий предоперационной диагностики позволяет использовать селективный подход к назначению предоперационной ХЛТ. Широко обсуждается возможность ограничения показаний к ХЛТ, в том числе у пациентов с поражением мезоректальных лимфатических узлов, но отсутствием поражения циркулярной границы резекции [8, 9]. При качественном дооперационном МРТ-стадировании можно более обоснованно проводить селекцию больных с потенциально высоким риском вовлечения границ резекции и выбрать кандидатов для хирургического лечения. Частота локальных рецидивов при селекции пациентов группы промежуточного риска без поражения циркулярной границы резекции, по данным F. Taylor et al., может составлять всего 3,3 % без предоперационного лечения [10]. Данные этих исследований послужили причиной выделе-

ния чисто хирургического лечения как возможной опции для ряда больных раком средне- и верхнеампулярного отдела прямой кишки в клинических рекомендациях ESMO, AOP и NCCN [1, 3, 8].

Однако даже при возможности выполнения резекций в объеме R0 прогрессирование рака после радикального лечения остается актуальной и нерешенной проблемой [11]. Кроме того, данные о возможности ограничения использования ХЛТ взяты из исследований с высоким качеством и двойным контролем заключений МРТ. Вопрос о воспроизводимости этих результатов в широкой клинической практике остается открытым.

Основанием для разработки новой схемы лечения послужили данные исследований о применении неоадъювантной химиотерапии (НАХТ). Частота достижения полного морфологического ответа на лечение после предоперационной химиотерапии (ХТ) (7,3–25 %) незначительно уступает аналогичным показателям после ХЛТ [12–15]. Вопрос о том, может ли НАХТ обеспечить дополнительный локальный и системный контроль и сделать безопасным отказ от использования ХЛТ у больных раком прямой кишки группы промежуточного риска, остается открытым.

Цель исследования – изучение безопасности и эффективности НАХТ у больных раком верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки без поражения мезоректальной фасции.

Материал и методы

В период с 2016 по 2019 г. в пилотное проспективное исследование были включены больные раком (гистологически подтвержденная аденокарцинома) верхнеампулярного T4aN0M0, T2–3N+M0 и среднеампулярного отделов прямой кишки T3cN0M0, T2/N+M0, CRM-. Все пациенты дали письменное информированное согласие до начала исследования.

Критериями исключения были: возраст старше 80 лет, предшествующая химио- или лучевая терапия, наличие отдаленных метастазов, первично-множественный синхронный или метахронный рак, беременность и лактация, индивидуальная непереносимость компонентов лечения, наличие клинически значимых сопутствующих заболеваний, потенциально требующих изменения плана лечения, ECOG>2.

Всем пациентам проводилось 4 курса неоадъювантной химиотерапии с последующей оценкой эффекта по данным МРТ. При регрессии опухоли или стабилизации проводили хирургическое лечение и в последующем 4 курса адъювантной химиотерапии CapOx. При локальном прогрессировании – курс химиолучевой терапии, операцию, после операции – 2 курса химиотерапии CapOx (число курсов в адъювантном режиме редуцировано ввиду наличия химиотерапевтического компонента лечения в период лучевой терапии).

Основным оцениваемым параметром была частота достижения полного морфологического ответа (pCR). При возможности достижения частоты pCR выше 10 % планировалось продолжить изучение НАХТ в рамках рандомизированного клинического исследования III фазы.

Дополнительными оцениваемыми параметрами были: частота осложнений НАХТ (NCI-CTCAE v.5.0), частота R0 резекций, частота послеоперационных осложнений (Clavien-Dindo), частота проведения химиотерапии в полном объеме (8 курсов CapOx), частота рецидивов, метастазов, 2-летняя общая и безрецидивная выживаемость.

Всем больным перед началом лечения проводили обследование в объеме пальцевого ректального исследования, ректоскопии, компьютерной томографии (КТ) грудной клетки и КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, МРТ малого таза, колоноскопии и определения экспрессии раково-эмбрионального антигена. Для определения стадии заболевания использовали TNM-классификацию (UICC) 7-го пересмотра. Локализацию опухоли определяли с помощью ригидной ректоскопии. Радикальные сфинктеросохраняющие операции выполняли в разном объеме в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке. МРТ малого таза повторяли после НАХТ и после ХЛТ, в случае ее проведения.

Всем пациентам проводилось 4 курса НАХТ по схеме: оксалиплатин (130 мг/м^2) в 1-й день, капецитабин перорально в дозе 2000 мг/м^2/день, разделен на две суточные дозы в течение 14 дней, а затем 7 дней перерыв. При регрессии опухоли по данным МРТ не менее чем на 20 % выполняли хирургическое лечение через 2–4 нед. При регрессии опухоли менее 20 % или локальном прогрессировании проводили курс ХЛТ (РОД 2 Гр, СОД 50 Гр на фоне химиотерапии капецитабином 825 мг/м^2 два раза в сут *per os* в дни лучевой терапии), затем хирургическое лечение через 8–12 нед.

Хирургический доступ (открытый или лапароскопический) определялся оперирующим хирургом, объем операции (тотальная или парциальная мезоректумэктомия) исходя из локализации опухоли. Послеоперационную химиотерапию начинали через 8 нед после операции. Проводили химиотерапию CapOx до общей продолжительности 6 мес (дополнительно 4 курса после НАХТ или 2 курса после НАХТ и ХЛТ).

Контрольные обследования проводили каждые 3 мес. Всякий раз выполняли клинический осмотр, УЗИ брюшной полости и РЭА. Дважды в год выполняли КТ грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, МРТ малого таза и ежегодно колоноскопию.

Для расчета отдаленных результатов лечения использовали программу SPSS (IBM SPSS Statistics for Macintosh, version 23.0, IBM Corp, Armonk, NY). Показатели общей выживаемости считали со

Таблица 1/Table 1

Общая характеристика исследуемой группы

General characteristics of the study group

Характеристика/ Characteristics	Количество больных/ Number of patients
Пол/Gender	
Мужской/Male	67 (49,3 %)
Женский/Female	69 (50,7 %)
ECOG	
0	109 (80,1 %)
1	25 (18,4 %)
2	2 (1,5 %)
Локализация/Localization	
Верхнеампулярный отдел/ Upper-ampullar region	54 (39,7 %)
Среднеампулярный отдел/ Medium-ampullar region	82 (60,3 %)
cT	
2	15 (11,0 %)
3a	11 (8,1 %)
3b	41 (30,1 %)
3c	10 (7,4 %)
4a	59 (43,4 %)
cN	
0	27 (19,9 %)
1	63 (46,3 %)
2	39 (28,7 %)

дня начала лечения до даты последнего посещения или смерти. Оценку выбывшим из-под наблюдения пациентам давали по дате их последнего визита. Время до прогрессирования определяли от даты начала лечения до даты прогрессирования/смерти больного либо даты последней явки пациента. Выживаемость анализировали в соответствии с методом Каплана–Майера.

Результаты

В исследование были включены 136 пациентов (табл. 1). Всего было 67 мужчин и 69 женщин, средний возраст составлял 59,3 года (28–85 лет). Все 4 курса НАХТ завершили 129 (94,9 %) пациентов. В связи с осложнениями III степени и выше 5 (3,7 %) пациентам проведено менее 4 курсов НАХТ. Из них 3 (2,2 %) – 3 курса полихимиотерапии (ПХТ), в дальнейшем проведена оценка эффекта и хирургическое лечение или ХЛТ, 2 – по 1 курсу ПХТ (из них 1 пациенту с локализацией опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки выполнена операция, второму – ХЛТ). В связи с прогрессированием на фоне НАХТ 5 (3,67 %) пациентам выполнена ХЛТ.

Токсичность при НАХТ наблюдалась в 50 (37,7 %) случаях (табл. 2). Частота осложнений III–IV степени составила 5 (3,7 %), 1 (0,7 %) пациентка погибла от острого инфаркта миокарда на фоне НАХТ. Химиотерапию без изменений (4 курса до операции, 4 – после) завершили 99 пациентов (72,8 %). Не смогли получить адъювантную химиотерапию по различным причинам 29 (21,3 %) пациентов. Остальным 8 (5,9 %) провели менее 4 курсов адъювантной ПХТ из-за токсичности III степени.

После проведения НАХТ снижение клинической стадии T – у 37 (28 %) пациентов, увеличение стадии T отмечено у 4 (3 %) пациентов (табл. 3). После НАХТ снижение клинической стадии N отмечено в 62 (47 %), увеличение клинической стадии N – в 5 (3,8 %) случаях (табл. 4).

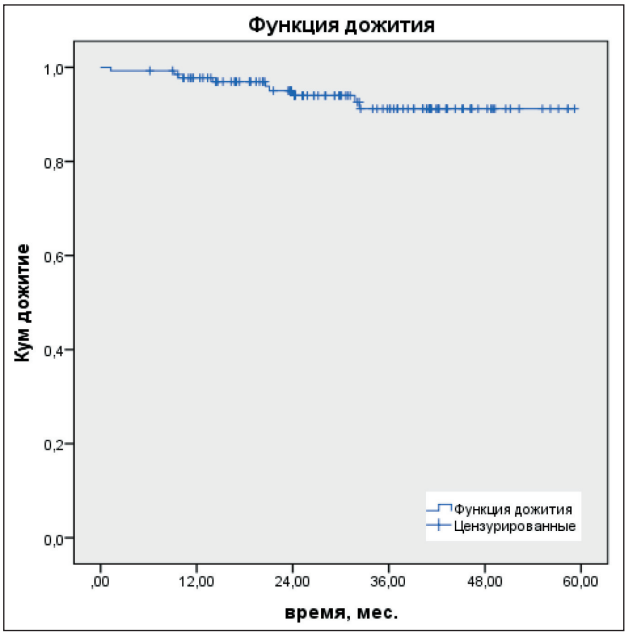


Рис. 1. Общая 2-летняя выживаемость
Fig. 1. Overall 2-year survival

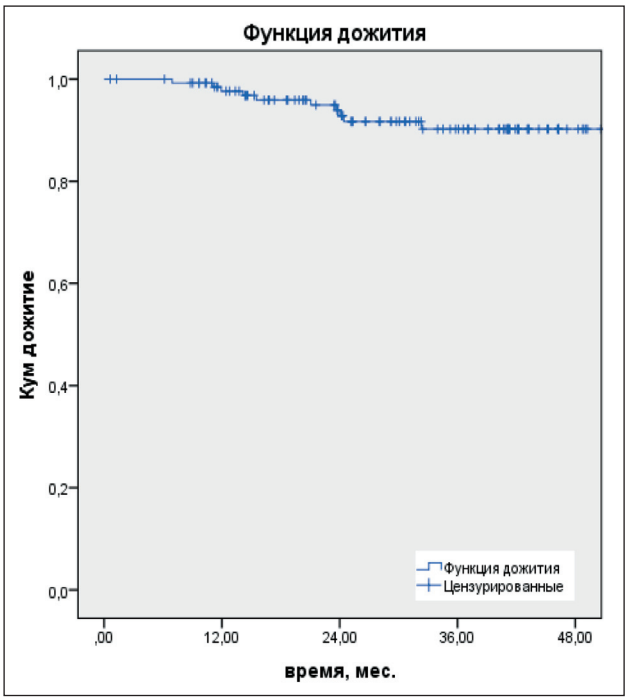


Рис. 2. Безрецидивная 2-летняя выживаемость
Fig. 2. Recurrence-free 2-year survival

Таблица 2/Table 2

Осложнения химиотерапии
Complications of chemotherapy

Токсичность/ Toxicity	Степень/Grade I–II	Степень/Grade III–IV	Всего/Total
Максимальная зарегистрированная токсичность/ Maximum toxicity	43 (32,6 %)	7 (5,1 %)	50 (37,7 %)
Тошнота/Nausea	33 (24,2 %)	–	33 (24,2 %)
Диарея/Diarrhea	15 (11 %)	1 (0,7 %)	16 (11,7 %)
Рвота/Vomiting	9 (6,6 %)	–	9 (6,6 %)
Лейкопения/Leukopenia	6 (4,4 %)	–	6 (4,4 %)
Нейтропения/Neutropenia	6 (4,4 %)	1 (0,7 %)	6 (4,4 %)
Тромбоцитопения/Thrombocytopenia	9 (6,6 %)	1 (0,7 %)	10 (7,3 %)
Периферическая нейропатия/Peripheral neuropathy	12 (8,8 %)	1 (0,7 %)	13 (9,5 %)
Кардиотоксичность/Cardiotoxicity	–	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)

Таблица 3/Table 3

Клиническая стадия T до и после проведения НАХТ
Clinical stage T before and after NACT

Стадия/Stage	mrT	Снижение стадии ymrT/ Decrease in ymrT stage	Увеличение стадии ymrT/ Increase in ymrT stage	Ymr T0
T2	15 (100 %)	1 (6,7 %)	0	0
T3a	11 (100 %)	6 (54,6 %)	0	1 (9,1 %)
T3b	41 (100 %)	14(34,2 %)	4 (9,8 %)	4 (9,8 %)
T3c	10 (100 %)	6 (60 %)	0	0
T4a	59 (43 %)	10 (17 %)	0	0

Таблица 4/Table 4

Клиническая стадия N до и после проведения НАХТ
Clinical stage N before and after NACT

Стадия/Stage	mrN	Снижение стадии ymrN/ Decrease in the ymrT stage	Увеличение стадии ymrN/ Increase in ymrT stage	Ymr N0
N0	22 (100 %)	–	2 (7,4 %)	25(92,6%)
N+	108 (100 %)	62 (47 %)	3 (4,8%)	45 (34 %)

Таблица 5/Table 5

Послеоперационные осложнения (Clavien–Dindo)
Postoperative complications (Clavien–Dindo)

Осложнение/Complications	Количество больных/Number of patients
Grade I	4 (2,9 %)
Grade II	8 (5,9 %)
Grade IIIa	6 (4,4 %)
Grade IIIb	5 (3,7 %)
Grade V	1 (0,7 %)

Сфинктеросохраняющие операции выполнены всем больным. Из 135 пациентов у 11 (8,1 %) возникли послеоперационные осложнения III степени, в том числе у 6 (4,4 %) больных – IIIA степени, у 5 (3,7 %) – IIIB степени, из них несостоятельность анастомоза наблюдалась у 5 (3,6 %) пациентов. Другими распространенными послеоперационными осложнениями были атония мочевого пузыря, раневые инфекции (табл. 5).

Резекция R0 выполнена во всех случаях. Лечебный патоморфоз был оценен в подгруппе пациентов, которые получали только НАХТ, – 130 пациентов. У 15 пациентов из 130 (11,0 %) наблюдался полный лечебный патоморфоз TRG1. У 14 (10,3 %) пациентов не отмечено признаков регрессии опухоли TRG5.

Медиана наблюдения всех пациентов составила 31,4 мес, частота прогрессирования составила 11 (8,1 %). У 2 (1,5 %) пациентов отмечен местный рецидив, отдаленные метастазы – у 12 (8,8 %) больных. Показатели 2-летней общей и безрецидивной выживаемости составили 94 и 92,8 % соответственно (рис. 1, 2).

Обсуждение

В нашем проспективном исследовании мы оценивали эффективность и безопасность ПХТ по схеме CapOx как в неоадъювантном, так и в адъювантном режимах у больных раком прямой кишки с негативными факторами прогноза без поражения мезоректальной фасции. Эти пациенты являлись потенциальными кандидатами на адъювантную химиотерапию, если стадия cT4 или cN+ будет подтверждена морфологически. Показатель полного лечебного патоморфоза в нашем исследовании (11 %) оказался ниже по сравнению с рядом других исследований, где применялась неоадъювантная химиотерапия по схеме CapOx: в исследовании CORONA I –12,2 % [16], GEMCAD 0801 – 15 % [15]. Однако этот показатель выше, чем в исследовании J. Nishimura et al., 2014 г. (4,3 %), где проводилась неоадъювантная ПХТ по схеме CapOx с бевацизумабом, и в исследовании 2018 г., в котором проводилась ПХТ по схеме CapOx, – 7,3 % [17–19].

Одним из важных оцениваемых параметров была частота завершения полного курса ХТ. Полный цикл адъювантной ПХТ преимущественно за счет переноса части адъювантной химиотерапии (4 курса) в неоадъювантный режим получили 99 (72,8 %) пациентов. В работе T. Kamiya et al. [16] при аналогичной схеме лечения (4 курса ПХТ по схеме CapOx до операции и 4 курса после) частота завершения лечения в группе НАХТ составила 90,3 %. Однако при адъювантной ХТ этот показатель снижался до 51,7 %. По данным K. Danno et al., частота завершения лечения адъювантной ПХТ по схеме CapOx у больных раком толстой кишки III стадии составила 84,7 % при 4 курсах и 48,4 % при 8 курсах ПХТ. Таким образом, перенос адъювантной химиотерапии в предоперационный период может значительно повысить приверженность пациентов к лечению и, таким образом, повлиять на его отдаленные результаты. В нашей работе 2-летняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость составили 92,8 и 94 % соответственно. Эти показатели выше, чем в клиническом исследовании II фазы J. Nishimura et al., где показатели равнялись 71,6 и 92,7 % соответственно [18]. Однако D. Schrag et al. продемонстрировали показатели 4-летней общей выживаемости и безрецидивной выживаемости, равные 91 и 84 %, при медиане наблюдения 53 мес, что превосходит медиану наблюдения в нашем исследовании – 31,4 мес [14].

В нашем исследовании частота нежелательных явлений была невысокой для неоадъювантной ПХТ. Наиболее частыми побочными эффектами были тошнота (25 %), диарея (11,7 %), периферическая нейропатия (9,5 %), тромбоцитопения (7,3 %). По данным J. Nishimura et al. [18], частота периферической нейропатии составила 47,6 и 51,4 % при неоадъювантной и адъювантной ПХТ, ладонно-подошвенного синдрома –19,0 и 5,7 % соответственно. Ни у одного пациента не было токсичности IV степени. Токсичность III степени наблюдалась у 5 (3,7 %) пациентов, из них бронхоспазм – у 2 (1,4 %), тромбоцитопения – у 1 (0,7 %), периферическая нейропатия – у 1 (0,7 %), кардиотоксичность – у 1 (0,7 %), что значительно ниже, чем в аналогичных исследованиях, – 23,3–50 % [15, 16, 19, 20].

Наше исследование является одним из самых крупных исследований по изучению эффективности и безопасности применения НАХТ при раке прямой кишки без использования лучевой терапии. Преимуществом являются строгие критерии отбора пациентов, селекция пациентов, включенных в исследование. Отказ от рутинного назначения лучевой терапии помогает избежать ее возможных побочных действий и, по данным ряда исследований, не ухудшает показатели общей выживаемости [4, 5]. Недостатками нашего исследования является отсутствие группы сравнения, а также отсутствие независимого пересмотра МРТ органов малого таза. Благодаря неоадъювантной полихимиотерапии достигается высокая частота завершения адъювантного лечения, отсутствие поздних осложнений лучевой терапии. Таким образом, использование неоадъювантной химиотерапии может не только компенсировать отказ от ХЛТ, но и позволяет провести раннюю профилактику отдаленного метастазирования и обеспечить более высокую частоту соблюдения курса адъювантной химиотерапии.

Полученные результаты позволили начать проспективное рандомизированное клиническое исследование, сравнивающее эти два подхода к лечению (NCT04134897).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Ассоциация онкологов России.* Клинические рекомендации по лечению рака прямой кишки. 2020. 78 с. [*Association of Oncologists of Russia*. Clinical practice guidelines for the treatment of rectal cancer. 2020. 78 p. (in Russian)].

2. *Abraha I., Aristei C., Palumbo I., Lupattelli M., Trastulli S., Cirocchi R., De Florio R., Valentini V.* Preoperative radiotherapy and curative surgery for the management of localised rectal carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Oct 3; 10(10): CD002102. doi: 10.1002/14651858.CD002102.pub3.

3. *NCCN* Guidelines. Rectal cancer. 2020; 12.

4. *Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R., Monson J., Grieve R., Khanna S., Quirke P., Couture J., de Metz C., Myint A.S., Bessell E., Griffiths G., Thompson L.C., Parmar M.* Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. Lancet. 2009 Mar 7; 373(9666): 811–20. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60484-0.

5. *Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Putter H., Steup W.H., Wiggers T., Rutten H.J., Pahlman L., Glimelius B., van Krieken J.H., Leer J.W., van de Velde C.J.; Dutch Colorectal Cancer Group.* Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med. 2001 Aug 30; 345(9): 638–46. doi: 10.1056/NEJMoa010580.

6. *Knowles G., Haigh R., McLean C., Phillips H.A., Dunlop M.G., Din F.V.* Long term effect of surgery and radiotherapy for colorectal cancer on defecatory function and quality of life. Eur J Oncol Nurs. 2013 Oct; 17(5): 570–7. doi: 10.1016/j.ejon.2013.01.010.

7. *Wiltink L.M., Chen T.Y., Nout R.A., Kranenbarg E.M., Fiocco M., Laurberg S., van de Velde C.J., Marijnen C.A.* Health-related quality of life 14 years after preoperative short-term radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomised trial. Eur J Cancer. 2014 Sep; 50(14): 2390–8. doi: 10.1016/j.ejca.2014.06.020.

8. *Patel U.B., Taylor F., Blomqvist L., George C., Evans H., Tekkis P., Quirke P., Sebag-Montefiore D., Moran B., Heald R., Guthrie A., Bees N., Swift I., Pennert K., Brown G.* Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. J Clin Oncol. 2011 Oct 1; 29(28): 3753–60. doi: 10.1200/JCO.2011.34.9068.

9. *Park I.J., You Y.N., Agarwal A., Skibber J.M., Rodriguez-Bigas M.A., Eng C., Feig B.W., Das P., Krishnan S., Crane C.H., Hu C.Y., Chang G.J.* Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. J Clin Oncol. 2012 May; 30(15): 1770–6. doi: 10.1200/JCO.2011.39.7901.

10. *Taylor F.G., Quirke P., Heald R.J., Moran B., Blomqvist L., Swift I., Sebag-Montefiore D.J., Tekkis P., Brown G.; MERCURY study group.* Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. Ann Surg. 2011; 253(4): 711–9. doi: 10.1097/SLA.0b013e31820b8d52.

11. *Pantel K., Cote R.J., Fodstad O.* Detection and clinical importance of micrometastatic disease. J Natl Cancer Inst. 1999 Jul 7; 91(13): 1113–24. doi: 10.1093/jnci/91.13.1113.

12. *Nishimura J., Hasegawa J., Kato T., Yoshioka S., Noura S., Kagawa Y., Yasui M., Ikenaga M., Murata K., Hata T., Matsuda C., Mizushima T., Yamamoto H., Doki Y., Mori M.; Clinical Study Group of Osaka University (CSGO) Colorectal Group.* Phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as perioperative therapy for locally advanced rectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2018 Oct; 82(4): 707–716. doi: 10.1007/s00280-018-3663-z.

13. *Cercek A., Weiser M.R., Goodman K.A., Reidy D.L., Wong W.D., Guillem J.G., Saltz L.* Complete pathologic response in the primary of rectal or colon cancer treated with FOLFOX without radiation. J Clin Oncol. 2010; 28(15_suppl): 3649–3649. doi: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.3649.

14. *Schrag D., Weiser M.R., Goodman K.A., Gonen M., Hollywood E., Cercek A., Reidy-Lagunes D.L., Gollub M.J., Shia J., Guillem J.G., Temple L.K., Paty P.B., Saltz L.B.* Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. J Clin Oncol. 2014; 32(6): 513–8. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7904.

15. *Fernandez-Martos C., Estevan R., Salud A., Pericay C., Gallen M., Sierra E., Brown G.* Neoadjuvant capecitabine, oxliplatin, and bevacizumab (CAPOX-B) in intermediate-risk rectal cancer (RC) patients defined by magnetic resonance (MR): GEMCAD 0801 trial. J Clin Oncol. 2012; 30(15_suppl): 3586–3586. doi: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.3586.

16. *Kamiya T., Uehara K., Nakayama G., Ishigure K., Kobayashi S., Hiramatsu K., Nakayama H., Yamashita K., Sakamoto E., Tojima Y., Kawai S., Kodera Y., Nagino M.; Nagoya Surgical Oncology Group and the Chubu Clinical Oncology Group.* Early results of multicenter phase II trial of perioperative oxaliplatin and capecitabine without radiotherapy for high-risk rectal cancer: CORONA I study. Eur J Surg Oncol. 2016; 42(6): 829–35. doi: 10.1016/j.ejso.2016.02.014.

17. *Danno K., Hata T., Tamai K., Fujie Y., Ide Y., Kim H.M., Ohnishi T., Morita S., Yoshioka S., Kudo T., Nishimura J., Matsuda C., Akamatsu H., Mizushima T., Nezu R., Doki Y., Mori M.; Multi-Center Clinical Study Group of Osaka; Colorectal Cancer Treatment Group (MCSGO).* Interim analysis of a phase II trial evaluating the safety and efficacy of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) as adjuvant therapy in Japanese patients with operated stage III colon cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2017 Oct; 80(4): 777–785. doi: 10.1007/s00280-017-3419-1.

18. *Nishimura J., Hasegawa J., Kato T., Yoshioka S., Noura S., Kagawa Y., Yasui M., Ikenaga M., Murata K., Hata T., Matsuda C., Mizushima T., Yamamoto H., Doki Y., Mori M.; Clinical Study Group of Osaka University (CSGO) Colorectal Group.* Phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as perioperative therapy for locally advanced rectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2018 Oct; 82(4): 707–716. doi: 10.1007/s00280-018-3663-z.

19. *Hasegawa J., Nishimura J., Mizushima T., Miyake Y., Kim H.M., Takemoto H., Tamagawa H., Noura S., Fujii M., Fujie Y., Kato T., Miwa H., Takemasa I., Ikeda M., Yamamoto H., Sekimoto M., Nezu R., Doki Y., Mori M.* Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (XELOX) combined with bevacizumab for high-risk localized rectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2014 May; 73(5): 1079–87. doi: 10.1007/s00280-014-2417-9.

20. *Deng Y., Chi P., Lan P., Wang L., Chen W., Cui L., Chen D., Cao J., Wei H., Peng X., Huang Z., Cai G., Zhao R., Huang Z., Xu L., Zhou H., Wei Y., Zhang H., Zheng J., Huang Y., Zhou Z., Cai Y., Kang L., Huang M., Peng J., Ren D., Wang J.* Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial. J Clin Oncol. 2016 Sep 20; 34(27): 3300–7. doi: 10.1200/JCO.2016.66.6198.

Поступила/Received 12.08.2020
Принята в печать/Accepted 15.10.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кочкина Софья Олеговна, аспирант отделения хирургического № 3, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: sofia.kochkina@yandex.ru. SPIN-код: 3015-0877. ORCID: 0000-0002-9042-942X.

Гордеев Сергей Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения хирургического № 3, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6577-5540. AuthorID (РИНЦ): 841348. ORCID: 0000-0002-9303-8379.

Петров Кирилл Сергеевич, кандидат медицинских наук, главный рентгенолог «Медскан» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0997-7825.

Мамедли Заман Заурович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургическим № 3, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8124-4255. AuthorID (РИНЦ): 802783. ORCID: 0000-0002-9289-1247.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кочкина Софья Олеговна: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Гордеев Сергей Сергеевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Петров Кирилл Сергеевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Мамедли Заман Заурович: 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

Sofia O. Kochkina, MD, Postgraduate, Surgery Department № 3, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: sofia.kochkina@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9042-942X.
Sergey S. Gordeev, MD, PhD, Surgery Department № 3, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9303-8379.
Kirill S. Petrov, MD, PhD, Chief Radiologist, «Medskan» (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0997-7825.
Zaman Z. Mammedli, MD, PhD, Head of Surgery Department № 3, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9289-1247.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Sofia O. Kochkina: study conception, statistical data analysis, drafting of the manuscript.
Sergey S. Gordeev: data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Kirill S. Petrov: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Zaman Z. Mammedli: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Funding
This study required no additional funding.
Conflict of interest
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-57-63
УДК: 616.711-006.04-033.2-089

Для цитирования: *Державин В.А., Бухаров А.В., Ядрина А.В., Ерин Д.А.* Декомпрессивная ламинэктомия у пациентов с метастазами в позвоночник. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 57–63. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-57-63
For citation: *Derzhavin V.A., Bukharov A.V., Yadrina A.V., Erin D.A.* Decompressive laminectomy in patients with spine metastasis. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 57–63. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-57-63

ДЕКОМПРЕССИВНАЯ ЛАМИНЭКТОМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ПОЗВОНОЧНИК

В.А. Державин, А.В. Бухаров, А.В. Ядрина, Д.А. Ерин

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. E-mail: osteosa@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования – представить опыт лечения пациентов с метастазами в позвоночник в объеме декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией. **Материал и методы.** В исследование были включены 326 пациентов с метастатическим поражением позвоночника, которым было выполнено хирургическое лечение в объеме декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией на грудном и поясничном уровнях позвоночного столба: 199 (61 %) и 127 (39 %) больных соответственно. Средний возраст составил 63 года (29–78 лет), 235 (72 %) женщин и 91 (28 %) мужчина. У 137 (42 %) был рак молочной железы, у 69 (21 %) – рак почки, у 39 (12 %) – рак предстательной железы, у 19 (6 %) – рак легкого, у 16 (5 %) – колоректальный рак и у 13 (4 %) больных – рак щитовидной железы. На остальные 10 % пришлись другие более редкие формы опухолей. **Результаты.** Средняя продолжительность операции составила 95 мин (55–245 мин). Объем интраоперационной кровопотери – 245 мл (150–3200 мл). Средние сроки нахождения пациента в стационаре после лечения составили 8 сут (5–20 сут). Снижение интенсивности болевого синдрома отмечено у 160 (49 %) пациентов. У 85 (26 %) пациентов после лечения отмечено улучшение неврологического статуса по Frankel. Ухудшение неврологического статуса было у 7 (2 %) пациентов. Интра- и послеоперационные осложнения возникли у 66 (20 %) пациентов. Травматизация твердой мозговой оболочки во время операции была у 16 (5 %) пациентов. У 15 (4,5 %) диагностировано инфицирование металлоконструкции. У 12 (3,5 %) наблюдались кардиологические осложнения, у 7 (2,4 %) больных – послеоперационная гематома. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что больные с генерализованным опухолевым поражением составляют достаточно трудную для хирургической коррекции группу пациентов ввиду высокого риска послеоперационных осложнений различного характера, наиболее тяжелыми из которых являются неврологические с развитием параплегии и соматические с возможным фатальным исходом. Однако современная хирургия позволяет большинству из них улучшить качество жизни, психоэмоциональную лабильность и избежать инвалидизации.

Ключевые слова: метастазы, хирургическое лечение, позвоночник, компрессия спинного мозга.

DECOMPRESSIVE LAMINECTOMY IN PATIENTS WITH SPINE METASTASIS

V.A. Derzhavin, A.V. Bukharov, A.V. Yadrina, D.A. Erin

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
3, 2-nd Botkhinskii Proezd, 125284, Moscow, Russia. E-mail: osteosa@yandex.ru

Abstract

The aim is to present the experience of treating patients with spinal metastases, who underwent decompression laminectomy with posterior stabilization. **Material and methods.** The study included 326 patients with spine metastasis, who underwent posterior thoracic laminectomy (199, 61 %) and lumbar laminectomy (127, 39 %).

Державин Виталий Андреевич, osteosa@yandex.ru

The mean age of patients was 63 (range, 29–78 years). There were 91 (28 %) males and 235 (72 %) females. Breast cancer was diagnosed in 137 (42 %) patients, kidney cancer in 69 (21 %) patients, prostate cancer in 39 (12 %) patients, lung cancer in 19 (6 %) patients, colorectal cancer in 16 (5 %) patients, thyroid cancer in 13 (4 %) patients, and the remaining 10 % of patients accounted for other more rare forms of malignancies. **Results.** The mean time of surgery was 95 min. (55–245 min.). Intraoperative blood loss volume was 245 ml (150–3200 ml). The mean hospital stay was 8 days (5–20 days). The pain intensity according to VAS reduced in 160 (49 %) patients. According to the Frankel classification system, neurological status improved in 85 (26 %) patients. Neurological deterioration was observed in 7 (2 %) patients. Intra-and early-/late postoperative complications were observed in 66 (20 %) patients. Traumatic dural tears occurred in 16 (5 %) patients. Infection rate was 4.5 %. Cardiac complications were observed in 12 (3.5 %) patients. Postoperative hematoma was revealed in 7 (2.4 %) patients. **Conclusion.** The results obtained indicate that patients with metastatic spine disease represent a difficult group of patients for surgical treatment because of a high risk of developing postoperative complications, the most serious of which are neurological disorders with paraplegia and other fatal outcomes. Nevertheless, modern surgical techniques can improve the quality of life of these patients, improve psycho-emotional abilities and avoid disability.

Key words: metastasis, surgical treatment, spine, spinal cord compression.

Введение

Наиболее частые злокачественные новообразования скелета – метастазы в кости различных солидных опухолей, при этом чаще всего они локализуются в позвоночном столбе [1]. Отдаленные метастазы в позвоночник выявляются у 21 % больных раком молочной железы, у 14 % больных раком легкого, у 8 % пациентов с раком предстательной железы, у 5 % – с раком почки и у 3 % – с раком щитовидной железы [2]. При поражении позвонка происходит его разрушение за счет замещения костной ткани опухолевой, что приводит к снижению опорной функции кости, нестабильности позвоночного столба и, как следствие, болевому синдрому, частота выявления которого у таких пациентов может достигать 90 % [3]. При выраженном местном распространении опухоли, а также при возникновении патологического компрессионного перелома опухолевые массы и фрагменты разрушенного позвонка смещаются в полость позвоночного канала и компремируют структуры спинного мозга, вызывая неврологические нарушения у 60–70 % пациентов [4, 5]. Одними из наиболее серьезных осложнений сдавления спинного мозга являются нижний парапарез от уровня поражения с различной степенью выраженности неврологического дефицита и нижняя параплегия с полным параличом и нарушением функций тазовых органов [6, 7]. Подобные осложнения наряду с болевым синдромом не только значимо снижают качество жизни пациентов, но и затрудняют их логистическую доступность при проведении курсов системной и лучевой терапии, что не может не отражаться на результатах лечения [8, 9].

Хирургическая декомпрессия элементов спинного мозга в случае их сдавления опухолью и стабилизация при помощи металлостеосинтеза при нестабильности позвоночного столба сегодня являются наиболее эффективными методами лечения больных с симптомными метастазами в позвоночник [10–13]. У большинства пациентов метастазы в позвоночник являются множественными или имеется дополнительное поражение других органов и систем, и выполнение декомпрессивной ламинэктомии является методом паллиативного лечения данной группы пациентов. Операция в большинстве случаев позволяет в короткие сроки стабилизировать прогрессию неврологического дефицита или добиться его регресса, а также снизить интенсивность болевого синдрома и, как следствие, улучшить функциональный статус пациента. За последние 20 лет благодаря совершенствованию ранней диагностики опухолевого поражения и внедрению новых эффективных методик лекарственного лечения количество пациентов с отдаленными метастазами, в том числе и в костях позвоночника, увеличилось, а сроки их выживаемости выросли [14, 15]. Подобные положительные тенденции в развитии диагностики и лечения обусловливают возросшую актуальность паллиативных хирургических вмешательств, так как не только продление жизни этой обширной категории больных, но и обеспечение ее адекватного качества являются приоритетными задачами современной онкологической службы.

Цель исследования – представить опыт лечения пациентов с метастазами в позвоночник в объеме декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией.

Материал и методы

В исследование были включены 326 пациентов с метастатическим поражением позвоночника, которым в период с 2015 по 2020 г. в отделении онкологической ортопедии МНИОИ им. П.А. Герцена было выполнено хирургическое лечение в объеме декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией на грудном и поясничном уровнях позвоночного столба: 199 (61 %) и 127 (39 %) больных соответственно. У всех пациентов метастатическое поражение органов и систем было множественным, что было подтверждено инструментальными методами диагностики. Средний возраст составил 63 года (29–78 лет), 235 (72 %)

женщин и 91 (28 %) мужчина. Показаниями служили наличие клинических или инструментальных признаков компрессии элементов спинного мозга на уровне поражения у 212 (65 %) больных, выраженный болевой синдром – у 82 (25 %), угроза патологического перелома позвонка – у 32 (10 %) пациентов. Распределение больных в зависимости от морфологической структуры первичной опухоли: у 137 (42%) – рак молочной железы, у 69 (21 %) – рак почки, у 39 (12 %) – рак предстательной железы, у 19 (6 %) – рак легкого, у 16 (5 %) – колоректальный рак, у 13 (4 %) – рак щитовидной железы. На остальные 10 % пришлись другие более редкие формы опухолей. Перед операцией проводилась оценка по шкалам Tokuhashi и Tomita [16, 17]. Количество баллов по шкале Tokuhashi варьировало от 9 до 11, по шкале Tomita – от 6 до 8 баллов. Всем пациентам перед операцией проводилась оценка интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [18]. Среднее значение показателя перед операцией – 6,8 балла. Количество больных с незначительным болевым синдромом (1–4 балла) – 91 (28 %), со средней степенью выраженности (5–7 баллов) – 153 (47 %), с интенсивным (8–10 баллов) – 82 (25 %) пациента. Перед операцией степень неврологического дефицита оценивалась по шкале Frankel [19]. В группу A и B вошло 20 (6 %) пациентов, в группу C – 46 (14 %), в группу D – 52 (16 %) и в группу E – 208 (64 %) [19].

Расположение пациента на операционном столе было в позиции Проуна. Установка стабилизирующей системы проводилась под рентгенологическим контролем электронно-оптического преобразователя. После операции все пациенты переводились в палату пробуждения отделения интенсивной терапии и в случае отсутствия соматических противопоказаний по выходе из наркоза переводились в отделение. Дренаж удаляли на 2–3-и сут после вмешательства с последующей стандартной рентгенографией послеоперационной области в двух проекциях, после чего при адекватном неврологическом статусе и отсутствии осложнений пациенты активизировались в корсете при помощи костылей или ходунков. Всем пациентам во время госпитализации проводилась антикоагулянтная терапия в профилактических дозах и антибактериальная терапия сроком от 3 до 5 дней. Оценку функциональных результатов проводили через 1 мес после хирургического лечения при амбулаторном посещении.

Результаты

Средняя продолжительность операции составила 95 мин (55–245 мин). Объем интраоперационной кровопотери – 245 мл (150–3200 мл). Средние сроки нахождения пациента в стационаре после лечения – 8 сут (5–20 сут). У большинства пациентов в послеоперационном периоде было отмечено снижение интенсивности болевого синдрома. Средний показатель по ВАШ после лечения составил 2,5 балла (табл. 1). Количество пациентов с незначительным болевым синдромом после лечения увеличилось более чем в 2 раза и составило 65,5 % от общего их количества, а больных со средней интенсивностью боли и с выраженным болевым синдромом стало меньше на 30 % и на 94 % соответственно и составило 33 % и 1,5 % от общего количества. В целом снижение интенсивности болевого синдрома отмечено у 160 (49 %) пациентов.

У большинства пациентов после лечения не выявлено ухудшения неврологического статуса по шкале Frankel (табл. 2). У 85 (26 %) пациентов после лечения отмечено улучшение неврологического статуса. Из 46 больных группы C, которые до операции самостоятельно не могли передвигаться, 36 (78 %) пациентов были способны самостоятельно себя обслуживать и перешли в группу B, у двух пациентов отмечено ухудшение неврологической симптоматики. Ухудшение неврологического статуса после лечения отмечено у 7 (2 %) пациентов, 6 из которых утратили способность к самообслуживанию.

Интра- и послеоперационные осложнения в раннем и позднем послеоперационном периоде были выявлены у 66 (20 %) пациентов. У 8 из них осложнения носили неврологический характер и описаны выше. Наиболее часто встречаемым хирургическим осложнением была травматизация твердой мозговой оболочки во время операции – 16 (5 %) случаев. Из них в послеоперационном периоде у 9 больных была ликворея. Коррекция проводилась путем установки люмбального дренажа. У 15 (4,5 %) пациентов осложнения носили инфекционный характер в виде нагноения стабилизирующей металлоконструкции, что потребовало ее удаления. У 12 (3,5 %) больных возникли кардиологические осложнения в виде нарушения сердечного ритма и острого инфаркта миокарда, приведшего к смерти на 2-е сут после операции. В раннем послеоперационном периоде у 7 (2,4 %) больных наблюдалось сдавление элементов спинного мозга послеоперационной гематомой, что потребовало ревизионной операции по ее удалению. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии была у 5 пациентов без летальных исходов. На 8-е сут после операции у одного пациента выявлено желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее полостной операции. У больного с множественной миеломой через 3 года после лечения при контрольной рентгенографии выявлен перелом фиксирующего винта без клинических признаков нестабильности (рис. 1).

Обсуждение

Метастазы являются наиболее распространенными опухолями позвоночного столба, благодаря

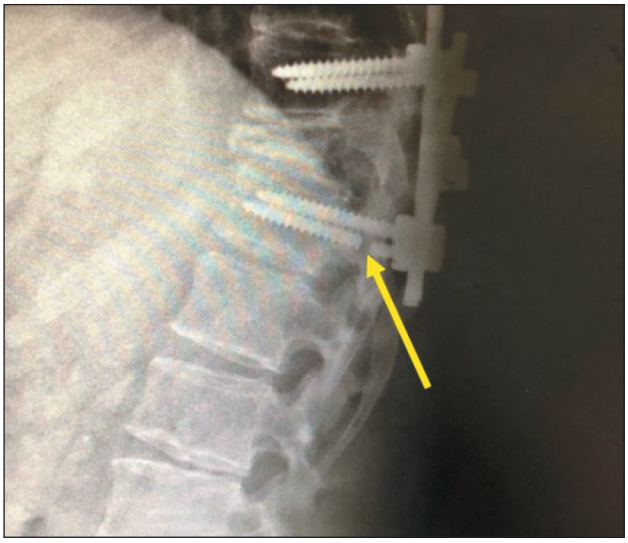


Рис. 1. Рентгенограмма в боковой проекции грудного отдела позвоночника через 3 года после выполнения хирургического лечения в объеме декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией. Стрелкой указана зона перелома транспедикулярного фиксирующего винта
Fig. 1. Radiography in the lateral projection of the thoracic spine 3 years after decompressive laminectomy with posterior stabilization. The arrow indicates the fracture area of the pedicle fixation screw

развитию методик инструментальной диагностики частота их выявления постоянно растет. Сдавление опухолью элементов спинного мозга, болевой синдром и возможные неврологические осложнения являются частыми проявлениями поражения позвоночника, которые отрицательно влияют на функциональный статус и снижают качество жизни. Несмотря на то, что основным методом лечения больных с метастазами в позвоночник, определяющим выживаемость, является лекарственная терапия, только хирургические вмешательства позволяют предотвратить раннюю инвалидизацию, купировать болевой синдром и стабилизировать или улучшить качество жизни.

В нашем исследовании снижение интенсивности болевого синдрома после операции по ВАШ отмечено у 160 (49 %) пациентов с итоговым средним показателем, равным 2,5 балла. До лечения этот показатель составлял 6,8 балла. Общее количество пациентов с низкой интенсивностью болевого синдрома после операции составило 65,5 %, а с выраженным – лишь 1,5 %. Аналогичные результаты описывают и другие исследователи [20–22]. По данным F. Sailhan et al., среднее значение по ВАШ после хирургического лечения у 319 пациентов с метастазами в позвоночник составило 2,4 балла, а до операции было равным 4,6 балла. Общее количество с низкой и высокой интенсивностью было 72 и 0 % соответственно [23].

Важным показателем эффективности проводимого хирургического лечения больных с метастазами в позвоночник является оценка изменения неврологического статуса по Frankel. По нашим данным, у 85 (26 %) пациентов отмечена положительная динамика после операции в виде улучшения неврологического статуса по Frankel. Стабилизация статуса отмечена у 234 (71,5 %) больных. В работе D.C. Cho et al. улучшение неврологического статуса отмечено у 33 % и стабилизация у 71 % прооперированных пациентов [22]. В целом улучшение неврологического статуса после операции отмечается у 20–35 % больных [15, 20, 21, 23].

Ухудшение неврологического статуса было у 7 (2 %) пациентов. При этом ни у одного из них во время операции не было травматизации твердой мозговой оболочки и не было выявлено послеоперационной гематомы по результатам МРТ. Исследования, включающие небольшое количество клинических случаев (не более 50 пациентов), не сообщают о возникновении аналогичных драматических осложнений [22, 23]. Публикации с анализом более 100 пациентов указывают на развитие выраженного послеоперационного парапареза и параплегии у 0,3–6 % прооперированных больных [9, 15, 20, 21, 24].

Метастазы в позвоночник обычно выявляются у старшей возрастной категории пациентов, средний возраст которых превышает 60 лет. Часто они имеют дополнительное поражение печени, легких, страдают сопутствующей кардиальной, легочной, эндокринной и другими патологиями. Все эти факторы влияют на частоту развития хирургических и соматических послеоперационных осложнений, которые в определенной ситуации могут быть и фатальными [25, 26]. В нашем исследовании не неврологические послеоперационные осложнения выявлены у 58 (18 %) больных (табл. 3)

Приведенные сравнительные данные свидетельствуют, что в среднем осложнения выявляются у 22 % прооперированных больных: в 15–39 % случаев. Частота их развития в нашем исследовании в целом была ниже среднего значения и составила 18 %. В зависимости от типа осложнения превалируют инфекционные (в среднем 8 %, максимальный показатель может достигать 19 %) и соматические (в среднем 11,5 % и максимально до 28 %). Как было указано ранее, такое значимое количество соматических осложнений связано с генерализованным опухолевым поражением, возрастом больных и наличием у них сопутствующей патологии. Использование металлоимплантов для стабилизации позвоночного столба после ламинэктомии также обусловливает значительное количество инфекционные осложнений в нашем и других исследованиях. Для оценки послеоперационной выживаемости после хирургических вмешательствах на позвоночнике у онкологических больных используется показатель 30-дневной летальности после операции. У нашей группы больных он был низок и составил лишь 0,3 %, хотя его сводные показатели в разных зарубежных клиниках варьируют

Таблица 1/Table 1

Сравнительные показатели интенсивности болевого синдрома по ВАШ до и после хирургического лечения

Comparative indicies of pain intensity according to VAS before and after surgical treatment

Период оценки/ Evaluation period	1–4 балла/ 1–4 points	5–7 баллов/ 5–7 points	8–10 баллов/ 8–10 points	Среднее значение/ Mean value
До лечения/ Before treatment	91 (28 %)	153 (47 %)	82 (25 %)	6,8
После лечения/ After treatment	214 (65,5 %)	107 (33 %)	5 (1,5 %)	2,5

Таблица 2/Table 2

Сравнительные показатели неврологического дефицита по шкале Frankel до и после хирургического лечения

Comparative indices of neurological status according to the Frankel scale before and after surgical treatment

		Статус по Frankel после операции/ Neurological status according to Frankel scale after surgery				
		E	D	C	B	A
Статус по Frankel до операции/ Neurological status according to Frankel scale before surgery	E	205$^{\Delta}$	1°		1°	1°
	D	39*	11$^{\Delta}$			2°
	C		36*	8$^{\Delta}$	2°	
	B			8*	4$^{\Delta}$	
	A				2*	6$^{\Delta}$

Примечание: $^{\Delta}$ – неврологический статус по Frankel после операции не изменился; ° – неврологический статус по Frankel после операции ухудшился; * – неврологический статус по Frankel после операции улучшился.

Note: $^{\Delta}$ – neurological status according to Frankel scale did not change after surgery; ° – neurological status according to Frankel scale became worse; * – neurological status according to Frankel scale improved.

Таблица 3/Table 3

Сравнительные показатели частоты развития послеоперационных осложнений

Comparative indicators of the incidence of postoperative complications

Исследование/ Study	Кол-во/ Number	Вид осложнений/Type of complications: Травма ТМО/ Traumatic dural tears	Инфекция/ Infection	Гематома/ Hematoma	Соматические/ Somatic	Механические/ Mechanical	Реоперации/ Re-surgeries	Смертность (30 дней)/ Mortality (30 days)
МНИОИ	18 %	5 %	4,5 %	2 %	5,5 %	0,3 %	6,5 %	0,3 %
S.B. Yang [9]	21 %	*	9 %	4 %	7 %	1 %	12 %	14 %
S. Chong [20]	16 %	4 %	2 %	4 %	6 %	0 %	10 %	10 %
D.C. Cho [21]	19 %	*	19 %	*	*	0 %	19 %	9,5 %
F. Sailhan [23]	39 %	0 %	9 %	2 %	28 %	0 %	11 %	*
C.A. Sarkiss [27]	15 %	4 %	4 %	2 %	5 %	0 %	3 %	5 %

Примечание: * – данные автором не предоставлены.

Note: * – data not provided.

от 5 до 14 %. Возможно, такие результаты обусловлены плановым характером выполнения операций в нашем стационаре, вследствие чего больные проходят весь необходимый спектр обследований с определением всех периоперационных рисков с их последующей коррекцией. Из-за особенностей организации системы здравоохранения часть пациентов в зарубежных клиниках оперируются в нейрохирургических стационарах по срочным показаниям, что, безусловно, может увеличивать риск развития различных осложнений. Частота реопераций у нас была невысокой и составила 6,5 %. В большинстве других исследований она была выше и доходила до 12–19 %, хотя некоторые авторы сообщают лишь о 3 % ревизионных операций. Во всех наблюдениях количество реопераций коррелировало с частотой инфекционных осложнений и послеоперационных гематом, развитие которых является показанием для хирургического вмешательства [9, 20, 21, 22, 27].

Заключение

Выработка универсальных показаний и выбор методики хирургической коррекции больных с

метастазами в позвоночник представляют особую сложность в современной онкохирургии. За последнее время с целью стандартизации подхода к лечению таких пациентов разными авторами предложено достаточное большое количество различных оценочных шкал для облегчения выбора онкохирургом, но результаты их использования в клиниках всего мира очень неоднозначны. Ряд исследований свидетельствуют об их эффективности, однако не меньшее количество наблюдений говорит о неполной их состоятельности. Пациенты с отдаленными метастазами, в том числе с метастазами в кости и позвоночник, представлены очень разнородными группами людей, на выживаемость которых оказывают влияние не только множество онкологических, но и большое количество соматических параметров, объективная групповая оценка которых очень затруднена. Несмотря на то, что в нашей клинике перед принятием решения о проведении операции мы оцениваем клиническую ситуацию по шкалам Tomita и Tokuhash, в некоторых случаях решение приходится принимать индивидуально, так как, по нашему мнению, каждый пациент вправе прожить оставшийся ему срок без боли, самостоятельно обслуживая себя.

Приведенный в публикации анализ собственного и зарубежного материала свидетельствует о том, что больные с генерализованным опухолевым поражением органов и систем составляют трудную для хирургической коррекции группу пациентов вследствие высокого риска развития послеоперационных осложнений различного характера, наиболее тяжелыми из которых являются неврологические с развитием параплегии и соматические с возможным фатальным исходом. Но несмотря на это, современная хирургия позволяет большинству из них улучшить качество жизни, психоэмоциональную лабильность и избежать инвалидизации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Choi D., Bilsky M., Fehlings M., Fisher C., Gokaslan Z.* Spine Oncology-Metastatic Spine Tumors. Neurosurgery. 2017 Mar 1; 80(3S): S131–S137. doi: 10.1093/neuros/nyw084.

2. *Georgy B.A.* Metastatic spinal lesions: state-of-the-art treatment options and future trends. Am J Neuroradiol. 2008 Oct; 29(9): 1605–11. doi: 10.3174/ajnr.A1137.

3. *Harel R., Angelov L.* Spine metastases: current treatments and future directions. Eur J Cancer. 2010 Oct; 46(15): 2696–707. doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.025.

4. *Sciubba D.M., Petteys R.J., Dekutoski M.B., Fisher C.G., Fehlings M.G., Ondra S.L., Rhines L.D., Gokaslan Z.L.* Diagnosis and management of metastatic spine disease. A review. J Neurosurg Spine. 2010 Jul; 13(1): 94–108. doi: 10.3171/2010.3.SPINE09202.

5. *Cole J.S., Patchell R.A.* Metastatic epidural spinal cord compression. Lancet Neurol. 2008 May; 7(5): 459–66. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70089-9.

6. *Wu J., Zheng W., Xiao J.R., Sun X., Liu W.Z., Guo Q.* Health-related quality of life in patients with spinal metastases treated with or without spinal surgery: a prospective, longitudinal study. Cancer. 2010 Aug 15; 116(16): 3875–82. doi: 10.1002/cncr.25126.

7. *Feiz-Erfan I., Rhines L.D., Weinberg J.S.* The role of surgery in the management of metastatic spinal tumors. Semin Oncol. 2008 Apr; 35(2): 108–17. doi: 10.1053/j.seminoncol.2007.12.005.

8. *Falicov A., Fisher C.G., Sparkes J., Boyd M.C., Wing P.C., Dvorak M.F.* Impact of surgical intervention on quality of life in patients with spinal metastases. Spine (Phila Pa 1976). 2006 Nov 15; 31(24): 2849–56. doi: 10.1097/01.brs.0000245838.37817.40.

9. *Yang S.B., Cho W., Chang U.K.* Analysis of prognostic factors relating to postoperative survival in spinal metastases. J Korean Neurosurg Soc. 2012 Mar; 51(3): 127–34. doi: 10.3340/jkns.2012.51.3.127.

10. *Chen B., Xiao S., Tong X., Xu S., Lin X.* Comparison of the Therapeutic Efficacy of Surgery with or without Adjuvant Radiotherapy versus Radiotherapy Alone for Metastatic Spinal Cord Compression: A Meta-Analysis. World Neurosurg. 2015; 83(6): 1066–73. doi: 10.1016/j.wneu.2014.12.039.

11. *Kim J.M., Losina E., Bono C.M., Schoenfeld A.J., Collins J.E., Katz J.N., Harris M.B.* Clinical outcome of metastatic spinal cord compression treated with surgical excision ± radiation versus radiation therapy alone: a systematic review of literature. Spine (Phila Pa 1976). 2012 Jan 1; 37(1): 78–84. doi: 10.1097/BRS.0b013e318223b9b6.

12. *Карпенко В.Ю., Бухаров А.В., Державин В.А.* Хирургическое лечение при солитарном поражении позвоночного столба. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017; 6(1): 12–18. [*Karpenko V.U, Bukharov A.V., Derzhavin V.A.* Surgical treatment for solitary spinal lesion. Journal P.A. Herzen. 2017; 6: 1: 12–18. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog20176112-18.

13. *Бухаров А.В., Алиев М.Д., Державин В.А., Ядрина А.В.* Стратегия персонализированного хирургического лечения онкологических больных с метастазами в костях. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020; 9(3): 61–65. [*Bukharov A.V., Aliev M.D., Derzhavin V.A., Yadrina A.V.* Strategy for personalized surgical treatment of cancer patients with bone metastasis. Oncology. Journal P.A. Herzen. 2020. 9(3): 61–65. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog2020903161.

14. *Liu T., Wang S., Liu H., Meng B., Zhou F., He F., Shi X., Yang H.* Detection of vertebral metastases: a meta-analysis comparing MRI, CT, PET, BS and BS with SPECT. J Cancer Res Clin Oncol. 2017 Mar; 143(3): 457–465. doi: 10.1007/s00432-016-2288-z.

15. *Tabouret E., Gravis G., Cauvin C., Loundou A., Adetchessi T., Fuentes S.* Long-term survivors after surgical management of metastatic spinal cord compression. Eur Spine J. 2015 Jan; 24(1): 209–15. doi: 10.1007/s00586-014-3676-1.

16. *Tokuhashi Y., Matsuzaki H., Toriyama S., Kawano H., Ohsaka S.* Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. Spine (Phila Pa 1976). 1990 Nov; 15(11): 1110–3. doi: 10.1097/00007632-199011010-00005.

17. *Bauer H., Tomita K., Kawahara N., Abdel-Wanis M.E., Murakami H.* Surgical strategy for spinal metastases. Spine (Phila Pa 1976). 2002 May 15; 27(10): 1124–6. doi: 10.1097/00007632-200205150-00027.

18. *Serlin R.C., Mendoza T.R., Nakamura Y., Edwards K.R., Cleeland C.S.* When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. Pain. 1995 May; 61(2): 277–284. doi: 10.1016/0304-3959(94)00178-H.

19. *Frankel H.L., Hancock D.O., Hyslop G., Melzak J., Michaelis L.S., Ungar G.H., Vernon J.D., Walsh J.J.* The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. I. Paraplegia. 1969 Nov; 7(3): 179–92. doi: 10.1038/sc.1969.30.

20. *Chong S., Shin S.H., Yoo H., Lee S.H., Kim K.J., Jahng T.A., Gwak H.S.* Single-stage posterior decompression and stabilization for metastasis of the thoracic spine: prognostic factors for functional outcome and patients' survival. Spine J. 2012 Dec; 12(12): 1083–92. doi: 10.1016/j.spinee.2012.10.015.

21. *Cho D.C., Sung J.K.* Palliative surgery for metastatic thoracic and lumbar tumors using posterolateral transpedicular approach with posterior instrumentation. Surg Neurol. 2009 Apr; 71(4): 424–33. doi: 10.1016/j.surneu.2008.02.049.

22. *Han X.X., Tao F., Wang G.W., Li L.L., Zhang C., Ren Z.W., Ma Y.L.* Effect of combined treatment including surgery and postoperative adjuvant therapy on spinal metastases of Tomita type 7. Clin Neurol Neurosurg. 2019 Jun; 181: 112–118. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.04.007.

23. *Sailhan F., Prost S., Zairi F., Gille O., Pascal-Mousselard H., Bennis S., Charles Y.P., Blondel B., Fuentes S.; French Spine Society (SFCR).* Retrospective multicenter study by the French Spine Society of surgical treatment for spinal metastasis in France. Orthop Traumatol Surg Res. 2018 Sep; 104(5): 589–595. doi: 10.1016/j.otsr.2018.06.006.

24. *Miscusi M., Polli F.M., Forcato S., Ricciardi L., Frati A., Cimatti M., De Martino L., Ramieri A., Raco A.* Comparison of minimally invasive surgery with standard open surgery for vertebral thoracic metastases causing acute myelopathy in patients with short- or mid-term life expectancy: surgical technique and early clinical results. J Neurosurg Spine. 2015 May; 22(5): 518–25. doi: 10.3171/2014.10.SPINE131201.

25. *Schairer W.W., Carrer A., Sing D.C., Chou D., Mummaneni P.V., Hu S.S., Berven S.H., Burch S., Tay B., Deviren V., Ames C.* Hospital readmission rates after surgical treatment of primary and metastatic tumors of the spine. Spine (Phila Pa 1976). 2014 Oct 1; 39(21): 1801–8. doi: 10.1097/BRS.0000000000000517.

26. *Lau D., Chan A.K., Theologis A.A., Chou D., Mummaneni P.V., Burch S., Berven S., Deviren V., Ames C.* Costs and readmission rates

for the resection of primary and metastatic spinal tumors: a comparative analysis of 181 patients. J Neurosurg Spine. 2016 Sep; 25(3): 366–78. doi: 10.3171/2016.2.SPINE15954.

27. *Sarkiss C.A., Hersh E.H., Ladner T.R., Lee N., Kothari P., Lakomkin N., Caridi J.M.* Risk Factors for Thirty-Day Morbidity and Mortality in Extradural Lumbar Spine Tumor Resection. World Neurosurg. 2018 Jun; 114: e1101–e1106. doi: 10.1016/j.wneu.2018.03.155.

Поступила/Received 30.10.2020
Принята в печать/Accepted 27.01.2021

СВЕДЕНЬЯ ОБ АВТОРАХ

Державин Виталий Андреевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы по лечению опухолей мягких тканей и костей, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1811-2737. AuthorID (РИНЦ): 803389. ORCID: 0000-0002-4385-9048.

Бухаров Артем Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий группой по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код 8349-0930. AuthorID (РИНЦ): 725896. ORCID: 0000-0002-2976-8895.

Ядрина Анна Викторовна, кандидат медицинских наук, врач-онколог группы по лечению опухолей мягких тканей и костей, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9058-3922. AuthorID (РИНЦ): 951165. ORCID: 0000-0002-7944-3108.

Ерин Дмитрий Алексеевич, врач-онколог группы по лечению опухолей мягких тканей и костей, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1769-2667. AuthorID (РИНЦ): 654231. ORCID: 0000-0002-3501-036X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Державин Виталий Андреевич: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи.
Бухаров Артем Викторович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Ядрина Анна Викторовна: статистическая обработка.
Ерин Дмитрий Алексеевич: составление черновика рукописи.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов
Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vitaly A. Derzhavin, MD, PhD, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology, Group of Bone and Soft Tissue Tumors, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4385-9048.

Artem V. Bukharov, MD, PhD, Senior Researcher, Group of Bone and Soft Tissue Tumors, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2976-8895.

Anna V. Yadrina, MD, PhD, Oncologist, Group of Bone and Soft Tissue Tumors, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia).

Dmitriy A. Yerin, MD, Oncologist, Group of Bone and Soft Tissue Tumors, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3501-036X.

AUTHOR CONTRIBUTION

Vitaliy A. Derzhavin: study conception and design, drafting of the manuscript.
Artem V. Bukharov: data analysis, critical revision for important intellectual content.
Anna V. Yadrina: statistical analysis.
Dmitriy A. Yerin: drafting of the manuscript.

Funding
This study required no additional funding.

Conflict of interest
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-64-72
УДК: 616.61-006.6:577.112

Для цитирования: *Хоченков Д.А., Волкова М.И., Тимофеев И.В., Ольшанская А.С., Хоченкова Ю.А., Соломко Э.Ш., Ашуба С.А., Матвеев В.Б.* Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов первого и второго типов в клетках первичной опухоли у больных раком почки. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 64–72. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-64-72

For citation: *Khochenkov D.A., Volkova M.I., Timofeev I.V., Olshanskaya A.S., Khochenkova Yu.A., Solomko E.Sh., Ashuba C.A., Matveev V.B.* Expression of the vascular endothelial growth factor and its receptors (VEGFR-1 and VEGFR-2) in primary tumor cells in patients with renal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 64–72. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-64-72

ЭКСПРЕССИЯ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И ЕГО РЕЦЕПТОРОВ ПЕРВОГО И ВТОРОГО ТИПОВ В КЛЕТКАХ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ

Д.А. Хоченков[1,2], М.И. Волкова[1], И.В. Тимофеев[3], А.С. Ольшанская[1], Ю.А. Хоченкова[1], Э.Ш. Соломко[1], С.А. Ашуба[1], В.Б. Матвеев[1]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия[1]
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: khochenkov@gmail.com[1]
ФГБОУ «Тольяттинский государственный университет», г. Тольятти, Россия[2]
Россия, 445020, г. Тольятти, Белорусская улица, 14[2]
АНО «Бюро по изучению рака почки», г. Москва, Россия[3]
Россия, 109147, г. Москва, пер. Маяковского, 2[3]

Аннотация

Цель исследования – изучить экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и его рецепторов VEGFR-1 и VEGFR-2 в клетках почечно-клеточного рака и оценить влияние уровней экспрессии данных маркеров на характеристики опухолевого процесса и прогноз больных. **Материал и методы.** В исследование было включено 65 больных раком почки pT1a–T4N0/+M0/+. Пациенты, подвергнутые радикальному хирургическому вмешательству, находились под динамическим наблюдением. Для исследования использовали гистологические образцы опухолевой ткани, полученные при оперативном удалении новообразования. Во всех случаях выполнялось рутинное морфологическое исследование. Экспрессию VEGFA, VEGFR-1, -2 изучали методом иммуногистохимического окрашивания с использованием соответствующих антител к рецепторам и ростовым факторам. **Результаты.** В цитоплазме и на мембране клеток первичной опухоли больных раком почки обнаружена экспрессия VEGF и его рецепторов VEGFR-1, -2. Отмечена значимая прямая корреляция гиперэкспрессии изучаемых маркеров со степенью анаплазии G 3-4 (VEGFR-1, -2) и признаками значительной распространенности опухолевого процесса, включая высокую категорию pT (VEGFR-1, -2), больший размер первичной опухоли (VEGFR-1, -2), опухолевую инвазию паранефрия (VEGF, VEGFR-1), опухолевый венозный тромбоз (VEGFR-1, -2), множественные метастазы (VEGF-2), метастазы в надпочечнике (VEGF, VEGFR-2) и печени (VEGFR-1) ($p<0,05$). Отмечена тенденция к значимому влиянию на риск прогрессирования рака почки после циторедуктивной нефрэктомии уровня экспрессии VEGF ($p=0,0821$). Выявлена тенденция к значимому влиянию на риск смерти от рака почки у оперированных больных уровня экспрессии VEGFR-2 ($p=0,089$). Других взаимосвязей экспрессии VEGF-A/VEGFR-1, -2 с прогнозом течения рака почки не обнаружено ($p>0,05$ для всех). **Заключение**. На поверхности и в цитоплазме клеток первичной опухоли больных раком почки pT1a-T4N0/+M0/+ обнаружена экспрессия VEGFA, а также его рецепторов VEGFR-1 и VEGFR-2. Отмечена достоверная корреляция гиперэкспрессии VEGF/VEGFR с высокой степенью анаплазии опухоли G3-4 и значительной распространенностью опухолевого процесса. В однофакторном анализе отмечено значимое неблагоприятное влияние на специфическую выживаемость гиперэкспрессии VEGFR-2. В регрессионном анализе гиперэкспрессия VEGFR-2 имела тенденцию к независимому влиянию на специфическую выживаемость. Полученные результаты показывают значение экспрессии VEGF/VEGFR в качестве биомаркеров при почечно-клеточном раке.

Ключевые слова: почечно-клеточная карцинома, рак почки, фактор роста эндотелия сосудов, экспрессия рецепторов, общая выживаемость.

Хоченков Дмитрий Александрович, khochenkov@gmail.com

EXPRESSION OF THE VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND ITS RECEPTORS (VEGFR-1 AND VEGFR-2) IN PRIMARY TUMOR CELLS IN PATIENTS WITH RENAL CANCER

D.A. Khochenkov[1,2], M.I. Volkova[1], I.V. Timofeev[3], A.S. Olshanskaya[1], Ю.А. Khochenkova[1], E.Sh. Solomko[1], C.A. Ashuba[1], V.B. Matveev[1]

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia[1]
24, Kashirskoe shosse, 115478, Moscow, Russia. E-mail: khochenkov@gmail.com[1]
Togliatti State University, Togliatti, Russia[2]
14, Belorusskaya Street, 445020, Togliatti, Russia[2]
Bureau of Kidney Cancer Research, Moscow, Russia[3]
2, Moyakovskogo per., 109147, Moscow, Russia[3]

Abstract

Purpose: to study the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and its receptors (VEGFR-1 and VEGFR-2) in renal cell carcinoma (RCC) cells and assess the effect of the expression levels of these markers on the tumor characteristics and prognosis of patients with RCC. **Material and Methods**. The study included 65 patients with RCC (pT1a-T4N0/+M0/+). All patients underwent radical surgery. Histological tumor tissue samples obtained during surgery were used for the study. Expression of VEGFA, VEGFR-1, -2 was studied by immunohistochemical staining using appropriate antibodies to receptors and growth factors. **Results.** Expression of VEGF and VEGFR-1 and VEGFR-2 receptors was ound in the cytoplasm and on the membrane of primary tumor cells of patients with RCC. There was a significant direct correlation of overexpression of the markers with G 3-4 anaplasia (VEGFR-1, -2) and signs of significant tumor extension, including high pT category (VEGFR-1, -2), larger size of the primary tumor (VEGFR-1 , -2), tumor invasion of paranephria (VEGF, VEGFR-1), tumor venous thrombosis (VEGFR-1, -2), multiple metastases (VEGF-2), metastases in the adrenal gland (VEGF, VEGFR-2) and liver (VEGFR-1) ($p<0.05$). There was a trend towards a significant effect of the level of VEGF expression on the risk of progression of RCC after cytoreductive nephrectomy ($p=0.0821$). A tendency towards a significant effect of the level of VEGFR-2 expression on the risk of death from RCC was revealed ($p=0.089$). No other relationships between the expression of VEGF-A/VEGFR-1, -2 and the prognosis of RCC were found ($p>0.05$). **Conclusion**. Expression of VEGFA, as well as VEGFR-1 and VEGFR-2 receptors, was found on the surface and in the cytoplasm of cells of the primary tumor of patients with RCC (pT1a-T4N0/+M0/+). There was a significant correlation between VEGF/VEGFR overexpression with a high grade (G3-4) tumor anaplasia and significant tumor extension. In univariate analysis, a significant adverse effect on specific survival of VEGFR-2 overexpression was observed. In regression analysis, VEGFR-2 overexpression tended to independently affect specific survival. These results show the importance of VEGF/VEGFR expression as biomarkers in renal cell carcinoma.

Key words: renal cell carcinoma, vascular endothelial growth factor, receptor expression, overall survival.

Введение

Характерной особенностью рака почки является гиперваскуляризация. Гиперэкспрессия фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor – VEGF) считается одним из центральных событий, приводящих к возникновению и прогрессированию почечно-клеточного рака (ПКР). Для увеличения размеров опухоли необходима интенсификация кровоснабжения, которая достигается путем экспрессии и секреции VEGF, способствующего образованию новых кровеносных сосудов вокруг опухоли. Кроме того, под действием этого подсемейства факторов роста происходит диссеминация раковых клеток. Передача сигналов инициируется за счет связывания VEGF с его рецепторами (VEGFR), VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) и VEGFR-3 (Flt-4) [1]. Основным регулятором ангиогенеза является VEGF и родственный ему рецептор VEGFR-2. Именно эти свойства сделали VEGF и VEGF-индуцированный ангиогенез привлекательными терапевтическими мишенями для лечения ПКР [2]. Для воздействия на VEGF-зависимые сигнальные пути онкогенеза были разработаны два подхода. Первый – это использование низкомолекулярных ингибиторов рецепторных тирозинкиназ различного спектра действия, таких как сунитиниб, сорафениб, для блокирования внутриклеточной протеинкиназной активности рецепторов VEGF. Вторая стратегия связана с применением моноклональных антител (бевацизумаб и его биоаналоги), которые связывают циркулирующий VEGF и предотвращают его связывание и активацию рецептора.

В то же время остается дискуссионным вопрос о выборе прогностических и предиктивных мар-

керов при раке почки и его лечении при помощи таргетных антиангиогенных препаратов. При определении VEGF в плазме не было обнаружено значимой корреляции между содержанием VEGF до лечения бевацизумабом и клиническим ответом или временем до прогрессирования [3]. Была установлена незначительная корреляция растворимого VEGFR-2 с ответом на терапию сунитинибом у пациентов с метастатическим ПКР [4].

Целью исследования являлись изучение экспрессии VEGF-A/VEGFR-1, -2 в клетках опухоли почки и оценка влияния уровней экспрессии данных молекул на характеристики опухолевого процесса и прогноз больных ПКР.

Материал и методы

В исследование было включено 65 больных раком почки pT1a–T4N0/+M0/+, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Медиана возраста – 59,0 (33–79) лет, соотношение мужчин и женщин – 1,9:1. Пациенты, подвергнутые радикальному хирургическому вмешательству, находились под динамическим наблюдением. Из 25 больных, подвергнутых циторедуктивным операциям, противоопухолевая терапия была назначена 22 (88,0 %), из них цитокины – 3 больным с метастазами в легкие, антиангиогенная таргетная терапия – 19 пациентам.

Для исследования использовали гистологические образцы опухолевой ткани, полученные при оперативном удалении новообразования. Во всех случаях выполнялось рутинное морфологическое исследование. Экспрессию VEGFA, VEGFR-1, -2 изучали методом иммуногистохимического окрашивания с использованием антител к рецепторам и ростовым факторам: anti-VEGFR1 (ab2350 Abcam, разведение 1:50), anti-VEGFR2 (A-3, Santa Cruz, разведение 1:100), anti-VEGF (VG-1, Dako, 1:100) и набора REAL™ EnVision™ Detection System, Peroxidase/DAB+ Rabbit/Mouse (Dako). Срезы докрашивали гематоксилином Майера (Sigma), депарафинизировали при последовательной обработке в ксилоле и спирте и заключали под покровное стекло при помощи Shandon Mount solution (Thermo). Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа «Nikon» Eclipse 50i при увеличении ×10–40. Уровни экспрессии оценивались полуколичественным методом определения интенсивности окрашивания (0, 1+, 2+ и 3+) и подсчетом относительного количества окрашенных клеток, выраженного в процентах (0–100 %). Значение уровня экспрессии по иммуногистохимической шкале (H-score (HS)) рассчитывалось путем умножения процента окрашенных клеток на показатель интенсивности окрашивания [3].

Все данные пациентов внесены в базу на основе электронных таблиц Microsoft Excel с помощью специально разработанного кодификатора. Анализ данных осуществлялся с применением блока статистических программ SPSS Statistics 19. Для оценки взаимосвязи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r) и проводили оценку его значимости. Для оценки точности прогнозирования события в зависимости от значений анализируемых факторов строили ROC-кривые. По координатам ROC-кривых выделяли пороговое значение анализируемых факторов, наиболее значимое для составления прогноза. Продолжительность жизни рассчитывали от даты хирургического вмешательства до последнего дня наблюдения или смерти, продолжительность жизни без рецидива – от даты радикального хирургического вмешательства до даты регистрации рецидива, продолжительность жизни без прогрессирования – от даты циторедуктивного хирургического вмешательства до даты регистрации прогрессирования рака почки. Выживаемость оценивали по методу Kaplan–Meier, различия выживаемости определяли с помощью log-rank теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Cox.

Результаты

При клиническом исследовании установлено, что у 59 (90,8 %) больных имели место односторонние опухоли почек, у 6 (9,2 %) – двухсторонние. Медиана диаметра наибольшей опухоли почечной паренхимы составила 10 (2,5–26) см. В 50 (76,9 %) случаях отмечена опухолевая венозная инвазия. У 45 (69,2 %) больных на момент операции имелись отдаленные метастазы. Солитарные метастатические очаги диагностированы в 22 (33,8 %), множественные – в 23 (35,4 %) наблюдениях. Более одной локализации метастазов было у 11 (16,9 %) больных. Метастазы рака почки локализовались в надпочечнике – у 28 (43,1 %), легких – у 22 (33,8 %), костях – у 5 (7,7 %), печени – у 2 (3,1 %) пациентов.

Всем больным выполнена нефрэктомия с расширенной забрюшинной лимфодиссекцией. В 50 (76,9 %) случаях объем операции также включал тромбэктомию. В 28 (43,1 %) наблюдениях помимо первичной опухоли удалялись опухолевые очаги других локализаций: адреналэктомия выполнена 24 (36,9 %), резекция контралатеральной почки – 1 (1,5 %), резекция легкого – 1 (1,5 %), удаление костного метастаза – 1 (1,5 %) пациенту. Хирургическое лечение было радикальным в 40 (61,5 %) наблюдениях и имело циторедуктивный характер в 25 (39,5 %) случаях.

Гистологически во всех удаленных образцах первичной опухоли верифицирован ПКР, при этом в большинстве случаев выявлен светлоклеточный вариант опухоли – 59 (90,8 %). Несветлоклеточный ПКР обнаружен в 6 (9,2 %) наблюдениях, в том числе 2 (3,1 %) случая па-

Таблица 1/Table 1

Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста и его рецепторов первого и второго типов в клетках первичной опухоли у больных раком почки

Expression of vascular endothelial growth factor and VEGFR-1 and VEGFR-2 receptors in primary tumor cells of patients with RCC

Маркер в клетках опухоли почки (n=65)/ Marker in kidney tumor cells (n=65)	Количество образцов с экспрессией/ Number of samples with expression	Уровень экспрессии, средняя ± σ, HS/ Expression level, mean ± σ, HS
VEGF	36 (55,4 %)	32,4 ± 5,5
VEGFR-1	49 (75,4 %)	97,2 ± 10,2
VEGFR-2	36 (55,4 %)	39,2 ± 6,5

пиллярного рака 1-го типа, 3 (4,5 %) случая папиллярного рака 2-го типа и один (1,6 %) случай хромофобного рака. Степень анаплазии G была оценена по Фурману как G1–2 у 29 (44,6 %), G3–4 – у 36 (65,4 %) пациентов. Категория pT1-T2 имела место в 12 (18,5 %), pT3-T4 – в 53 (81,5 %) наблюдениях. Опухолевая инвазия паранефральной клетчатки выявлена в 29 (44,6 %) препаратах. Во всех образцах, полученных во время тромбэктомии, тромботические массы имели строение, аналогичное опухоли почки; опухолевая инвазия венозной стенки отмечена в 4 (6,2 %) случаях. Метастазы в удаленных забрюшинных лимфоузлах диагностированы в 12 (18,5 %) наблюдениях, при этом в 8 (12,3 %) случаях было поражение более 1 лимфоузла. Гистологическое исследование подтвердило, что все удаленные опухоли других локализаций имели строение почечно-клеточного рака и являлись метастазами первичной опухоли в удаленной почке.

В цитоплазме и на мембране клеток первичной опухоли больных раком почки обнаружена экспрессия VEGF и его рецепторов VEGFR-1, -2 (табл. 1, рис. 1). Корреляции уровней экспрессии ростового фактора и его тирозинкиназ не выявлено ($p>0,05$ для всех).

Проведен анализ возможной взаимосвязи характеристик опухолевого процесса (количество пораженных почек, гистологический вариант рака почки, степень анаплазии опухоли, категория pT, размер опухоли почки, врастание опухоли в паранефрий, формирование и протяженность опухолевого венозного тромба, инвазия опухоли в венозную стенку, категории pN и M, количество метастазов, наличие метастазов в лимфоузлы, легкие, кости, надпочечник, печень) с уровнями экспрессии VEGF, а также рецепторов тирозинкиназ VEGFR-1, -2. Отмечена значимая прямая корреляция гиперэкспрессии этих маркеров со степенью анаплазии G 3–4 (VEGFR-1, -2) и признаками значительной распространенности опухолевого процесса, включая высокую категорию pT (VEGFR-1, -2), больший размер первичной опухоли (VEGFR-1, -2), опухолевую инвазию паранефрия (VEGF, VEGFR-1), опухолевый венозный тромбоз (VEGFR-1, -2), множественные метастазы (VEGF-2), метастазы в надпочечнике (VEGF, VEGFR-2) и печени (VEGFR-1) ($p<0,05$ для всех). Других значимых корреляций не обнаружено. В табл. 2 отражены только статистически значимые взаимосвязи.

Медиана наблюдения за всеми больными составила 19,9 ± 2,9 (1–133) мес. Рецидивы рака почки развились у 17 (42,5 %) из 40 радикально оперированных больных. Во всех случаях зарегистрировано появление отдаленных метастазов. Двум пациентам с солитарными метастазами в печени выполнено их удаление с последующим динамическим наблюдением. Пятнадцати больным назначена антиангиогенная таргетная терапия. Максимальный ответ на лечение – стабилизация. При этом 42 (64,6 %) из 65 пациентов живы: 24 (36,9 %) – без признаков болезни, 18 (27,7 %) – с метастазами; 23 (35,4 %) пациента умерли, их них 22 (33,8 %) – от прогрессирования рака почки, 1 (1,5 %) – от осложнений хирургического лечения. Медиана общей (ОВ) и специфической (СВ) выживаемости у 65 пациентов составила 43,8 ± 7,7 и 52,1 ± 8,0 мес соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) у 40 радикально опе-

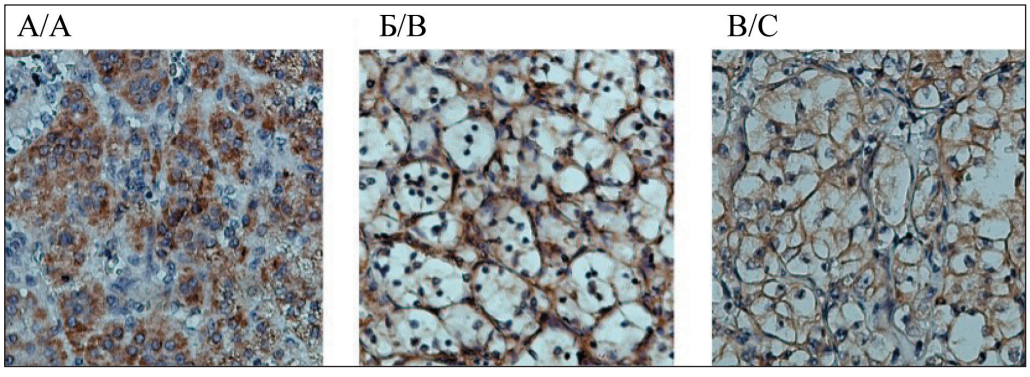


Рис. 1. Экспрессия VEGF (А) и его рецепторов VEGFR-1 (Б) и VEGFR-2 (В) на образцах опухоли у пациентов с почечно-клеточным раком
Fig. 1. Expression of VEGF (A) and its receptors VEGFR-1 (B) and VEGFR-2 (C) on tumor samples from patients with renal cell carcinoma

Таблица 2/Table 2

Корреляция уровней экспрессии VEGF/VEGFR-1, -2 на клетках первичной опухоли с характеристиками опухолевого процесса у больных раком почки

Correlation of VEGF/VEGFR-1, -2 expression levels on primary tumor cells with tumor characteristics in patients with RCC

Характеристики опухолевого процесса/ Tumor characteristics	Корреляция Пирсона r, 2-сторонняя значимость/ Pearson's correlation r, 2-sided significance	VEGFA	VEGFR-1	VEGFR-2
Степень анаплазии G/ Anaplasia grade	r	0,045	0,493**	0,339**
	Знч.(2-сторон.)/2-sided significance	0,719	0,000	0,006
Категория pT/ pT category	r	0,135	0,493**	0,314*
	Знч.(2-сторон.)/2-sided significance	0,284	0,000	0,011
Размер опухоли почки/ Size of kidney tumor	r	-0,012	0,270*	0,254*
	Знч.(2-сторон.)/2-sided significance	0,922	0,030	0,042
Инвазия паранефрия/ Invasion of paranephria	r	0,281*	0,250*	0,157
	Знч.(2-сторон.)/2-sided significance	0,024	0,044	0,213
Опухолевый тромбоз/ Tumor thrombosis	r	-0,012	0,281*	0,365**
	Знч.(2-сторон.)/2-sided significance	0,925	0,023	0,003
Количество метастазов/ Number of metastases	r	-0,006	0,110	0,384**
	Знч.(2-сторон.)/2-sided significance	0,967	0,472	0,009
Метастазы в надпочечник/ Adrenal metastases	r	0,389**	-0,127	0,400**
	Знч.(2-сторон.)/2-sided significance	0,008	0,404	0,007
Метастазы в печень/ Liver metastases	r	-0,151	0,300*	0,146
	Знч.(2-сторон.)/2-sided significance	0,322	0,045	0,340

Примечание: * – корреляция значима на уровне 0.05 (2-сторон.); ** – корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторон.).

Note: * – Correlation is significant at 0.05 (2-sided); ** – Correlation is significant at the 0.01 level (2-sided).

рированных пациентов достигла 79,2 ± 43,1 мес, медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) у 25 больных после циторедуктивной операции – 7,4 ± 2,4 мес.

Проведен анализ влияния на выживаемость варианта и степени анаплазии почечно-клеточного рака, стороны поражения почки, категории pT, опухолевой инвазии в паранефрий, наличия опухолевого венозного тромба, категорий pN и M, количества метастазов, радикальности хирургического лечения. Учитывая тот факт, что за исключением одной смерти все летальные исходы в группе исследования были обусловлены прогрессированием рака почки, анализ факторов риска ОВ не проводился, и акцент был сделан на поиске признаков, влиявших на СВ. В однофакторном анализе значимыми клинико-морфологическими факторами риска СВ являлись: степень анаплазии G3–4, одностороннее поражение почек, категория pT3-T4, опухолевый венозный тромбоз, множественные метастазы и нерадикальная операция (p<0,05 для всех). В однофакторном анализе отмечена тенденция к снижению БРВ у больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом (p=0,087). Значимых факторов риска БРВ не выделено. В однофакторном анализе отмечена тенденция к снижению БПВ после циторедуктивной операции у больных раком почки G3-4 (p=0,073). Значимых факторов риска БПВ не выделено.

Проведен анализ предсказательной ценности уровней экспрессии VEGF/VEGFR-1, -2 на опухолевых клетках для прогнозирования рецидива рака почки после радикального хирургического лечения, прогрессирования заболевания после циторедуктивной нефрэктомии, а также смерти от рака почки. Отмечена тенденция к значимому влиянию на риск прогрессирования рака почки после циторедуктивной нефрэктомии уровня экспрессии VEGF (p=0,0821). Выявлена тенденция к значимому влиянию на риск смерти от рака почки у оперированных больных уровня экспрессии VEGFR-2 (p=0,089). Других взаимосвязей экспрессии VEGF-A/VEGFR-1, -2 с прогнозом течения рака почки не обнаружено (p>0,05 для всех).

Выделено пограничное значение VEGF, составившее 80 HS. Отмечена тенденция к достоверному снижению БПВ пациентов с гипоэкспрессией VEGF< <80 HS по сравнению с VEGF≥80 HS (медиана – 6,7 ± 1,2 *vs* 48,8 ± 0,0 мес соответственно, p=0,054).

Выделено пограничное значение VEGFR-2, равное 100 HS. В однофакторном анализе выявлено достоверное снижение медианы СВ с 59,3 ± 12,1 до 6,2 ± 0,3 мес у больных с гиперэкспрессией VEGFR-2≥ 100 HS по сравнению с пациентами, имевшими более низкую экспрессию данного маркера (p<0,0001) (рис. 2).

Проведен регрессионный анализ СВ, в который включены выделенные в однофакторном анализе

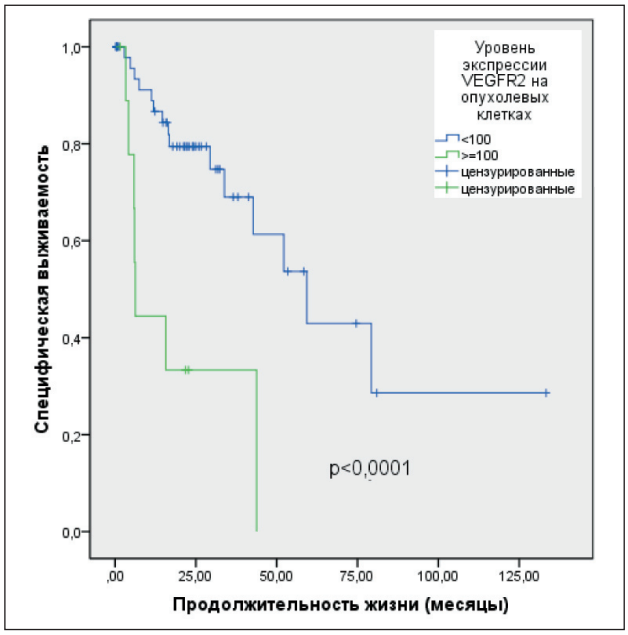


Рис. 2. Специфическая выживаемость больных раком почки pT1a-T4N0/+M0/+ после нефрэктомии в зависимости от уровня экспрессии VEGFR-2 в клетках первичной опухоли
Fig. 2. Specific survival of patients with kidney cancer (pT1a-T4N0/+M0/+) after nephrectomy with respect to the level of VEGFR-2 expression in primary tumor cells

факторы риска. При этом из анализа исключены взаимосвязанные факторы (категория pT в качестве фактора, определяющегося наличием опухолевого тромба, а также множественные метастазы в качестве фактора, определяющего нерадикальность хирургического лечения). Отмечена тенденция к независимому влиянию на СВ степени анаплазии G3–4 (отношение рисков (HR) 1,7 (95 % доверительные интервалы (CI): 1,0–3,1); p=0,072), опухолевого тромбоза (HR 6,2 (95 % CI: 0,8–49,1); p=0,082) и гиперэкспрессии VEGFR-2 (HR 2,4 (95 % CI: 0,9–6,5); p=0,081).

Обсуждение

Несмотря на доказанную эффективность ингибиторов VEGF/VEGFR в лечении распространенного ПКР, количество исследований, направленных на изучение экспрессии и прогностического значения молекул данного сигнального пути, ограничено, а полученные результаты разноречивы. Это послужило причиной для инициации нашей работы. Исследование было проведено на проспективно набиравшемся операционном материале больных ПКР с оценкой экспрессии маркеров при помощи иммуногистохимического исследования, которое неплохо зарекомендовало себя в ранних работах [5] и в настоящее время широко используется другими исследователями [6, 7].

Ожидаемо на поверхности и в цитоплазме клеток первичной опухоли больных раком почки pT1a-T4N0/+M0/+ мы обнаружили экспрессию VEGF, а также рецепторов тирозинкиназ VEGFR-1, VEGFR-2. Клетки ПКР наиболее активно продуцировали VEGFR-1. При этом частота экспрессии VEGF составила 55,4 % при среднем уровне экспрессии 32,4 HS, его рецептор первого типа продуцировался в 75,4 % опухолей (97,2 HS), второго типа – несколько реже, в 55,4 % препаратов (39,2 HS). S. Lkhagvadorj et al. выполнили иммуногистохимическое исследование экспрессии VEGFR-1 в 126 образцах ткани светлоклеточного ПКР. Экспрессия VEGFR-1 была обнаружена в 59 (46,8 %) препаратах [8]. Следует отметить, что окрашивание VEGF в цитоплазме клеток ПКР не изменяется при хранении образцов опухоли в парафине в течение 2–20 лет, а мембранная экспрессия снижается, возможно, за счет различного распределения, связывающей способности и дегенерации изоформ VEGF [9]. Подготовка ткани опухоли к исследованию также может изменить структуру белка [10].

Некоторыми авторами также отмечена взаимосвязь продукции VEGF опухолевыми клетками с рядом характеристик, ассоциированных с агрессивным течением ПКР. Так, D. Minardi et al. выявили корреляцию VEGF со стадией ПКР, степенью анаплазии опухоли G3–4 и группой прогноза ПКР [6, 7]. N. Tsuchiya et al., напротив, не удалось обнаружить взаимосвязи экспрессии VEGF и клинико-морфологических характеристик 23 образцов ПКР [11].

Нам не удалось показать влияние уровня экспрессии VEGFA на выживаемость больных ПКР, как и некоторым другим исследовательским группам [6, 11]. Однако мы отметили тенденцию к достоверному снижению БПВ пациентов с гипоэкспрессией VEGFA<80 HS по сравнению с VEGFA≥80 HS (медиана 6,7 ± 1,2 *vs* 48,8 ± 0,0 мес соответственно, p=0,054). Сходные результаты были получены в исследовании J. Jacobsen et al., продемонстрировавшие снижение медианы ОВ у пациентов с уровнем VEGF ниже медианы [9]. В крупной серии наблюдений D. Minardi et al. (2015), напротив, медиана ОВ оказалась значимо выше при низкой экспрессии VEGF по сравнению с гиперэкспрессией данного маркера (p<0,001) [6].

Помимо недостаточного количества наблюдений, возможным объяснением обратной корреляции уровня VEGF и БПВ в нашей серии наблюдений может являться эффект «обкрадывания», когда опухоли с высокой экспрессией VEGFR связывают VEGF до того, как он может секретироваться для стимуляции неоваскуляризации. Косвенным подтверждением этому факту мы считаем отсутствие значимой корреляции уровня VEGF и VEGFR-1, -2. Надо отметить, что к сходным выводам пришли H.M. Kluger et al. [12].

Необходимо отметить, что данные о прогностической значимости рецепторов VEGF, полученные разными авторами, существенно различаются. S. Lkhagvadorj et al. отметили, что более высокая экспрессия VEGFR-1 прямо коррелировала с

низкой степенью анаплазии опухоли по Фурману и отсутствием инвазии тканей почечного синуса в 126 образцах ткани светлоклеточного ПКР [8]. В исследовании J. Jacobsen et al. отмечена более высокая экспрессия VEGFR-2 при ранних стадиях ПКР [9]. O. Eronat et al. не обнаружили корреляции VEGFR-2 с размером, гистологическим вариантом и степенью анаплазии опухоли по Фурману, категорией pT, наличием регионарных и отдаленных метастазов у 48 больных ПКР [13]. Напротив, H.M. Kluger et al., изучив 334 образца ПКР, отметили, что экспрессия VEGFR прямо коррелирует со степенью анаплазии опухоли [12].

Заключение

В нашем исследовании было показано, что на поверхности и в цитоплазме клеток первичной опухоли больных раком почки pT1a-T4N0/+M0/+ обнаружена экспрессия VEGFA, а также его рецепторов VEGFR-1 и VEGFR-2. Отмечена достоверная корреляция гиперэкспрессии VEGF/VEGFR с высокой степенью анаплазии опухоли G3–4 и значительной распространенностью опухолевого процесса. В однофакторном анализе отмечено значимое неблагоприятное влияние на специфическую выживаемость гиперэкспрессии VEGFR-2≥ 100 HS. В регрессионном анализе гиперэкспрессия VEGFR-2 имела тенденцию к независимому влиянию на специфическую выживаемость (HR 2,4 (95 % CI: 0,9–6,5); p=0,081) наряду с такими общепризнанными факторами риска, как степень анаплазии G3–4 (HR 1,7 (95 % CI: 1,0–3,1); p=0,072) и опухолевый венозный тромбоз (HR 6,2 (95 % CI: 0,8–49,1); p=0,082).

Наше исследование предполагает, что молекулярная диагностика экспрессии рецепторов VEGF – VEGFR-1 и VEGFR-2 имеет реальный потенциал для наблюдения за пациентами с почечно-клеточной карциномой, проходящих лечение ингибиторами тирозинкиназы, такими как сунитиниб. Эти результаты могут послужить поводом для дальнейших исследований потенциала маркеров при раке почки и других видах злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *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.
2. *Heath V.L., Bicknell R.* Anticancer strategies involving the vasculature. Nat Rev Clin Oncol. 2009 Jul; 6(7): 395–404. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.52.
3. *Yang J.C.* Bevacizumab for patients with metastatic renal cancer: an update. Clin Cancer Res. 2004 Sep 15; 10(18 Pt 2): 6367S–70S. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-050006.
4. *Deprimo S.E., Bello C.L., Smeraglia J., Shalinsky D.R., Freddo J., Baum C.M., Spinella D.G.* Soluble protein biomarkers of pharmacodynamic activity of the multi-targeted kinase inhibitor SU11248 in patients with metastatic renal cell cancer. Cancer Res. 2005; 65: 108–108.
5. *Detre S., Saclani Jotti G., Dowsett M.* A "quickscore" method for immunohistochemical semiquantitation: validation for oestrogen receptor in breast carcinomas. J Clin Pathol. 1995 Sep; 48(9): 876–8. doi: 10.1136/jcp.48.9.876.
6. *Minardi D., Santoni M., Lucarini G., Mazzucchelli R., Burattini L., Conti A., Bianconi M., Scartozzi M., Milanese G., Primio R.D., Montironi R., Cascinu S., Muzzonigro G.* Tumor VEGF expression correlates with tumor stage and identifies prognostically different groups in patients with clear cell renal cell carcinoma. Urol Oncol. 2015 Mar; 33(3): 113.e1–7. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.06.014.
7. *Minardi D., Lucarini G., Santoni M., Mazzucchelli R., Burattini L., Pistelli M., Bianconi M., Di Primio R., Scartozzi M., Montironi R., Cascinu S., Muzzonigro G.* VEGF expression and response to sunitinib in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. Anticancer Res. 2013 Nov; 33(11): 5017–22.
8. *Lkhagvadorj S., Oh S.S., Lee M.R., Jung J.H., Chung H.C., Cha S.K., Eom M.* VEGFR-1 Expression Relates to Fuhrman Nuclear Grade of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. J Lifestyle Med. 2014 Mar; 4(1): 64–70. doi: 10.15280/jlm.2014.4.1.64.
9. *Jacobsen J., Grankvist K., Rasmuson T., Bergh A., Landberg G., Ljungberg B.* Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. BJU Int. 2004 Feb; 93(3): 297–302. doi: 10.1111/j.1464-410x.2004.04605.x.
10. *Ortega N., Hutchings H., Plouët J.* Signal relays in the VEGF system. Front Biosci. 1999 Feb 1; 4: D141–52.
11. *Tsuchiya N., Sato K., Akao T., Kakinuma H., Sasaki R., Shimoda N., Satoh S., Habuchi T., Ogawa O., Kato T.* Quantitative analysis of gene expressions of vascular endothelial growth factor-related factors and their receptors in renal cell carcinoma. Tohoku J Exp Med. 2001 Oct; 195(2): 101–13. doi: 10.1620/tjem.195.101.
12. *Kluger H.M., Siddiqui S.F., Angeletti C., Sznol M., Kelly W.K., Molinaro A.M., Camp R.L.* Classification of renal cell carcinoma based on expression of VEGF and VEGF receptors in both tumor cells and endothelial cells. Lab Invest. 2008 Sep; 88(9): 962–72. doi: 10.1038/labinvest.2008.65.
13. *Eronat O., Kandemir O., Onursever A.* The expression level of vascular endothelial growth factor receptor-2, vascular endothelial growth factor receptor-3, and insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3 in renal cell carcinoma: Can these markers indicate poor prognosis in immunohistochemical examination? Clin Cancer Investig J. 2018; 7: 14. doi: 10.4103/ccij.ccij_84_17.

Поступила/Received 14.09.2020
Принята в печать/Accepted 05.10.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хоченков Дмитрий Александрович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза, НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9588-1183. AuthorID (РИНЦ): 163668. ORCID: 0000-0002-5694-3492. E-mail: khochenkov@gmail.com.

Волкова Мария Игоревна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник урологического отделения, НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-7754-6624.

Тимофеев Илья Валерьевич, директор, АНО «Бюро по изучению рака почки» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-7357-0392.

Ольшанская Анна Сергеевна, врач-онколог отделения организации и проведения клинических исследований, НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-0389-564X.

Хоченкова Юлия Александровна, младший научный сотрудник лаборатории биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза, НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6470-1577. AuthorID (РИНЦ): 674364. ORCID: 0000-0001-8392-5495.
Соломко Элисо Шаликовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза, НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4091-1088. AuthorID (РИНЦ): 734560. ORCID: 0000-0002-8070-4707.
Ашуба Саида Анатольевна, лаборант-исследователь лаборатории биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза, НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-1370-5398.
Матвеев Всеволод Борисович, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий урологическим отделением, НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-7748-9527.

ВКЛАД АВТОРОВ

Хоченков Дмитрий Александрович: сбор и обработка данных, написание текста рукописи.
Волкова Мария Игоревна: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи.
Тимофеев Илья Валерьевич: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи.
Ольшанская Анна Сергеевна: сбор и обработка данных, написание текста рукописи.
Хоченкова Юлия Александровна: сбор и обработка данных, написание текста рукописи.
Соломко Элисо Шаликовна: сбор и обработка данных, написание текста рукописи.
Ашуба Саида Анатольевна: сбор и обработка данных, написание текста рукописи.
Матвеев Всеволод Борисович: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование
Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-15-00442)

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry A. Khochenkov, PhD, Head of the Laboratory of Biomarkers and Mechanisms of Tumor Angiogenesis, Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-5694-3492. E-mail: khochenkov@gmail.com.
Maria I. Volkova, MD, DSc, Leading Researcher of the Urology Department of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7754-6624.
Ilya V. Timofeev, Director of Bureau of Kidney Cancer Research (Togliatti, Russia). ORCID: 0000-0002-7357-0392.
Anna S. Olshanskaya, MD, Oncologist, Department of Clinical Research, Research Institute of Clinical Oncology named after N. Trapeznikov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).
Yulia A. Khochenkova, Junior Researcher, Laboratory of Biomarkers and Mechanisms of Tumor Angiogenesis, Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8392-5495.
Eliso Sh. Solomko, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Biomarkers and Mechanisms of Tumor Angiogenesis, Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8070-4707.
Saida A. Ashuba, Research Laboratory Assistant, Laboratory of Biomarkers and Mechanisms of Tumor Angiogenesis, Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-1370-5398.
Vsevolod B. Matveev, MD, Head of Urology Department of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7748-9527.

AUTHOR CONTRIBUTION

Dmitry A. Khochenkov: data collection and analysis, writing of the manuscript.
Maria I. Volkova: study design, analysis of study results, writing of the manuscript.
Ilya V. Timofeev: study design, analysis of study results, writing of the manuscript.
Anna S. Olshanskaya: data collection, writing of the manuscript.
Yulia A. Khochenkova: data collection and analysis, writing of the manuscript.
Eliso Sh. Solomko: data collection and analysis, writing of the manuscript.
Saida A. Ashuba: data collection and analysis, writing of the manuscript.
Vsevolod B. Matveev: study design, analysis of study results, writing of the manuscript.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The research was carried out with the support of the Russian Science Foundation (grant No. 19-15-00442).

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-73-83
УДК: 576.3:546.62:57.085.23

Для цитирования: *Ложкомоев А.С., Бакина О.В., Казанцев С.О., Иванова Л.Ю., Августинович А.В., Афанасьев С.Г., Спирина Л.В., Добродеев А.Ю.* Цитотоксические свойства нанолистовых структур на основе оксидных и гидроксидных фаз алюминия в отношении опухолевых клеток. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 73–83. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-73-83

For citation: *Lozhkomoev A.S., Bakina O.V., Kazantsev S.O., Ivanova L.Yu., Avgustinovich A.V., Afanasyev S.G., Spirina L.V., Dobrodeev A.Yu.* Cytotoxic properties of nanostructures based on aluminum oxide and hydroxide phases in relation to tumor cells. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 73–83. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-73-83

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НАНОЛИСТОВЫХ СТРУКТУР НА ОСНОВЕ ОКСИДНЫХ И ГИДРОКСИДНЫХ ФАЗ АЛЮМИНИЯ В ОТНОШЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

А.С. Ложкомоев[1], О.В. Бакина[1], С.О. Казанцев[1], Л.Ю. Иванова[1], А.В. Августинович[2], С.Г. Афанасьев[2], Л.В. Спирина[2], А.Ю. Добродеев[2]

Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук, г. Томск, Россия[1]
Россия, 634055, г. Томск, пр. Академический, 2/4. E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru[1]
Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия[2]
Россия, 634009. г. Томск, пер. Кооперативный, 5[2]

Аннотация

Введение. Применение наночастиц и наноструктур в качестве компонентов терапии опухолей является предметом большого количества научных исследований. Одним из наиболее перспективных подходов подавления жизнеспособности опухолевых клеток является изменение величины водородного показателя pH их микроокружения при добавлении наночастиц и наноструктур. Гидроксиды и оксиды алюминия имеют ряд преимуществ перед другими частицами благодаря развитой поверхности, низкой токсичности и термической стабильности. **Целью исследования** явилось изучение влияния кислотно-основных свойств нанолистовых структур на основе гидроксидов алюминия с различным фазовым составом на жизнеспособность широкого спектра опухолевых клеток: HeLa, MDA, PyMT, A549, B16F10. **Материал и методы.** В качестве прекурсора для получения наноструктур различного фазового состава использовали наночастицы алюмонитридной композиции. Наночастицы алюминия были получены электрическим взрывом алюминиевой проволоки в атмосфере азота. Такие наночастицы реагируют с водой уже при температуре 60 °C. В результате формируются пористые наноструктуры, которые представляют собой агломераты нанолистов с планарным размером до 200 нм и толщиной 5 нм. Фазовый состав наноструктур варьировали температурой прокаливания. Изменение фазового состава наноструктур приводило к изменению кислотно-основного покрова их поверхности. Для оценки количества кислотных и основных центров на поверхности наноструктур использовали адсорбцию индикаторов Гаммета. Количество адсорбированных красителей определяли спектрофотометрически. **Результаты.** Отличия кислотно-основных характеристик поверхности синтезированных наноструктур приводят к изменению их цитотоксичности в отношении опухолевых клеток. У гидроксида алюминия в фазе γ-Al_2O_3 основных центров было в 6,5 раза больше, чем кислотных, что обусловливает его способность проявлять более выраженные антацидные свойства, т.е. дольше нейтрализовать протоны, выделяемые опухолевыми клетками. Данный образец обладает наибольшей активностью в отношении всех клеточных линий. **Заключение.** Противоопухолевая активность синтезированных наноструктур обусловлена не только повышением величины pH микроокружения клеток, но и возможностью дольше поддерживать щелочность микроокружения за счет адсорбции протонов, выделяемых опухолевыми клетками.

Ключевые слова: наноструктуры, цитотоксичность, кислотно-основные свойства, опухолевые клетки.

Ложкомоев Александр Сергеевич, asl@ispms.tsc.ru

CYTOTOXIC PROPERTIES OF NANOSTRUCTURES BASED ON ALUMINUM OXIDE AND HYDROXIDE PHASES IN RELATION TO TUMOR CELLS

A.S. Lozhkomoev[1], O.V. Bakina[1], S.O. Kazantsev[1], L.Yu. Ivanova[1], A.V. Avgustinovich[2], S.G. Afanasyev[2], L.V. Spirina[2], A.Yu. Dobrodeev[2]

Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2/41, Akademicheskiy Ave., 634055, Tomsk, Russia[1]. E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru[1]
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences[2], 5, Kooperativny per., 634009, Tomsk, Russia[2]

Abstract

Background. Currently, the use of nanoparticles and nanostructures as components of tumor therapy is the subject of numerous scientific articles. To change the parameters of cell microenvironment in presence of nanoparticles and nanostructures is a promising approach to reducing the tumor cell viability. Aluminum hydroxides and oxides have a number of advantages over other particles due to their porous surface, low toxicity, and thermal stability. **The purpose of the study** was to investigate the influence of the acid-base properties of aluminum hydroxide structures with different phase composition on the tumor cell viability (HeLa, MDA, PyMT, A549, B16F10). **Material and Methods.** AlN/Al nanoparticles were used as a precursor for obtaining structures with various phase compositions. The anoparticles were produced by electric explosion of an aluminum wire in a nitrogen atmosphere. Such nanoparticles interact with water at 60 °C, resulting in formation of porous nanostructures. They are agglomerates of nanosheets with a planar size of up to 200 nm and a thickness of 5 nm. The phase composition of the structures was varied by the calcination temperature. A change in the phase composition of nanostructures led to a change in the acid-base properties of their surface. To estimate the number of acidic and basic centers on the surface of nanostructures, the adsorption of Hammett indicators was used. The amount of adsorbed dyes was determined spectrophotometrically. **Results.** It was found that the differences in the acid-base characteristics of the surface of the nanostructures led to a change in their antitumor activity. γ-Al_2O_3 had 6.5 times more basic centers than acidic ones, which determined its ability to exhibit more pronounced antacid properties, i.e. longer to neutralize protons secreted by tumor cells. This sample had the highest antitumor activity against all tested cell lines. **Conclusion.** The antitumor activity of synthesized structures was found to be related not only to an increase in the pH of the cell microenvironment, but also to the ability to maintain the alkalinity of the microenvironment for a longer time due to the adsorption of protons released by tumor cells.

Key words: nanostructures, antitumor activity, acid and base properties, cell microenvironment.

Введение

Уникальные свойства наночастиц и наноструктур открывают новые перспективы для лечения злокачественных новообразований. Для противоопухолевой терапии были разработаны многочисленные системы на основе наночастиц в качестве носителей лекарств для целевой терапевтической доставки [1–6] и проводники для создания гипертермии [7]. Кроме того, наночастицы с определенным размером, морфологией, фазовым составом и другими физико-химическими свойствами могут оказывать прямое влияние на биологические функции раковых клеток [8–10]. Одним из перспективных подходов в борьбе с опухолевыми клетками может стать подавление их жизнеспособности через изменение параметров микроокружения клеток, в том числе изменение водородного показателя pH. В работе Y. Li et al. [11] показаны перспективы использования металлфуллереновых наночастиц $Gd@C_{82}(OH)_{22}$ при воздействии на опухоль через ингибирование ангиогенеза, антиоксидантной и иммунной активации. В экспериментах *in vitro* показана возможность подавления пролиферации клеток оксидом магния (MgO) повышением pH микроокружения клеток [12, 13]. Известно, что кислотность опухолевых клеток вызвана увеличением генерации протонов в результате анаэробного метаболизма за счет сверхэкспрессии димерного изофермента пируваткиназы M2-PK [14]. Благодаря этому опухоли имеют значительно более низкий внеклеточный водородный показатель (pH~6,5–7,1) по сравнению с нормальными тканями (pH=7,4) [15–17]. Разница кислотности микроокружения нормальных и опухолевых клеток также используется для направленной доставки и контролируемого высвобождения химиотерапевтических препаратов в опухоли [18–21].

Благодаря кислому микроокружению опухолевые клетки в большей степени устойчивы ко многим стандартным лекарственным средствам,

которые являются слабыми основаниями. Препараты быстро нейтрализуются кислым микроокружением опухолевой клетки. Для нейтрализации кислотности внеклеточной среды в настоящее время используются ингибиторы протонного насоса (*PPIs*), с помощью которых увеличивается эффективность химиотерапии [22]. Последние исследования показывают, что изменение внеклеточного pH убивает опухолевые клетки, уменьшает метастазирование и снижает устойчивость опухолевых клеток к лекарственным препаратам [23]. Это позволяет рассматривать данный подход в качестве перспективного метода лечения рака, в том числе при использовании субоптимальных концентраций химиопрепаратов.

Перспективными материалами для нейтрализации кислого pH микроокружения клеток могут стать наноструктуры на основе оксидов и гидроксидов алюминия. Известно, что гидроксиды алюминия являются нейтрализаторами кислот и адъювантами. Кроме того, они обладают высокой адсорбционной емкостью и пористостью. В зависимости от способа получения можно синтезировать наноструктуры на основе оксидных и гидроксидных фаз алюминия, обладающие различной формой, размером, кислотно-основными свойствами, фазовым составом, дзета-потенциалом и др. Изменение фазового состава наноструктур – это основной фактор, регулирующий кислотно-основной покров поверхности. В настоящей работе фазовый состав наноструктур варьировали температурой прокаливания. Кроме того, было изучено влияние агломератов нанолистовых структур на основе гидроксидов алюминия с различным фазовым составом на жизнеспособность опухолевых клеток.

Цель исследования – изучение влияния кислотно-основных свойств нанолистовых структур на основе гидроксидов алюминия с различным фазовым составом на жизнеспособность широкого спектра опухолевых клеток: HeLa, MDA, PyMT, A549, B16F10.

Материал и методы

Синтез нанолистовых структур на основе гидроксидов алюминия осуществляли окислением водой нанопорошка AlN/Al, полученного методом электрического взрыва алюминиевой проволочки в атмосфере азота [24, 25]. Для этого навеску порошка массой 10 г помещали в емкость с дистиллированной водой объемом 1000 мл и нагревали суспензию при постоянном перемешивании при 60 °C в течение 60 мин. В результате нагрева суспензии происходит гидролиз и окисление наночастиц AlN/Al. После реакции осадок отфильтровывали при помощи мембраны с диаметром пор 0,44 мкм и сушили при 120 °C в течение 2 ч. После сушки порошок разделяли на три части, одну из которых оставляли неизменной, вторую прокаливали в муфельной печи при 650 °C, третью – при 900 °C.

Морфологию синтезированных образцов нанолистовых структур исследовали с помощью просвечивающей электронной микроскопии ПЭМ (JEM-2100, Япония) и сканирующей электронной микроскопии СЭМ (Zeiss Ultra-Plus FEG-SEM, Германия). Метод тепловой десорбции азота использовали для определения площади удельной поверхности и распределения пор по размеру. Измерения дзета-потенциала проводили с использованием анализатора Zetasizer Nano ZSP (Великобритания). Изменение pH водных суспензий наноструктур в зависимости от количества добавленной кислоты изучали с помощью многофункциональной системы автоматического титрования МРТ-2 (Великобритания), интегрированной с прибором Zetasizer Nano ZSP. Рентгеноструктурный анализ (РФА) проводили на дифрактометре Shimadzu XRD 6000 (Япония), работающем с CoKa-излучением при 40 кВ и 30 мА. Качественный анализ был выполнен с использованием базы данных PDF-2 Release 2014. Свойства поверхности образцов исследовали методом ИК-спектроскопии с помощью спектрометра Nicolet 5700, США. Измерения pH проводили с помощью pH-метра Мультитест ИПЛ-103 (Россия).

Концентрацию кислотных и основных центров на поверхности нанолистовых структур определяли с помощью адсорбции однооснóвных красителей (индикаторов Гаммета) спектрофотометрическим методом. Анализ позволяет определить содержание активных центров с данным значением pKa на поверхности исследуемого образца по формуле

$$g = \frac{C_{ind} * V_{ind}}{D_0} * \left| \frac{|D_0 - D_1|}{m_1} \pm \frac{|D_0 - D_2|}{m_2} \right|,$$

где D_0 – оптическая плотность исходного водного раствора индикатора заданной концентрации; D_1 – оптическая плотность водного или спиртового раствора индикатора, содержащего навеску заданной массы исследуемого вещества после адсорбции в течение 24 ч; D_2 – водный или спиртовой раствор содержащего навеску заданной массы исследуемого вещества с добавленным через 24 ч индикатором; C_{ind} – концентрация индикатора в растворе; V_{ind} – объем раствора индикатора, взятый для анализа; m_1 и m_2 – массы соответствующих навесок; знак «±» соответствует разнонаправленному изменению D_1 и D_2 относительно D_0.

Для изучения адсорбции кислотных и основных индикаторов образцы нанолистовых структур массой m_1=0,1 ± 0,001 г помещали в сухие емкости, заливали 3 мл раствора индикатора с определенной концентрацией, перемешивали и выдерживали в течение 24 ч. После этого разбавляли 2 мл дистиллированной воды, выдерживали 10 мин и измеряли значение оптической плотности (D_1) при

Таблица 1/Table 1

Основные характеристики индикаторов Гаммета
Main characteristics of Gammet indicators

Название/Name	Молекулярная масса/ Molecular mass	Константа диссоциации (pK_a)/ Dissociation constant (pKα)	Длина волны в максимуме поглощения (λ_{max})/ The wavelength at the absorption maximum (λmax)
Метиловый фиолетовый/ Methyl violet	364,91 г/моль	0,3	585 нм
Бриллиантовый зеленый/ Brilliant green	482,64 г/моль	1,3	610 нм
Метилоранж/ Methyl orange	327,33 г/моль	3,5	464 нм
Метиловый красный/ Methyl red	269,3 г/моль	5,2	530 нм
Бромтимоловый синий/ Bromothymol blue	669,97 г/моль	7,3	540 нм
Ализариновый красный/ Alizarin red	240,2 г/моль	10,5	425 нм
Индигокармин/Indigocarmine	422,38 г/моль	12,8	610 нм

Таблица 2/Table 2

Основные характеристики тестовых клеточных культур
Main characteristics of test cell cultures

Название/ Name	Описание/Description	Условия культивирования/Cultivation conditions
HeLa	Карцинома шейки матки, морфология клеток эпителиальная/ Cervical carcinoma, epithelial cell morphology	Питательная среда MEM с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки, 2мМ L-глутамина и 1 % пенициллин/стрептомицина/ MEM culture medium supplemented with 10 % fetal bovine serum, 2 mM L-glutamine and 1 % penicillin / streptomycin
A549	Аденокарцинома, морфология клеток эпителиальная/ Adenocarcinoma, epithelial cell morphology	
PyMT	Первичные клетки опухоли молочной железы/ Primary breast tumor cells	Питательная среда DMEM с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки, 2мМ L-глутамина и 1 % пенициллин/стрептомицина/ DMEM culture medium supplemented with 10 % fetal bovine serum, 2 mM L-glutamine and 1 % penicillin / streptomycin
MDA	Аденокарцинома, морфология клеток эпителиальная/ Adenocarcinoma, epithelial cell morphology	
B16F10	Меланома, клетки веретенообразные и эпителиальные/ Melanoma, fusiform and epithelial cells	

длине волны (λ_{max}), соответствующей максимуму поглощения каждого индикатора. Параллельно брали навеску структур (m_2) помещали в сухую емкость, заливали 2 мл дистиллированной воды и выдерживали в течение 24 ч. После чего раствор декантировали в другую емкость и приливали 3 мл раствора индикатора, выдерживали 10 мин и измеряли значение оптической плотности (D_2). В сухую емкость приливали 3 мл раствора индикатора и приливали 2 мл дистиллированной воды. Выдерживали 10 мин и измеряли значение оптической плотности (D_0). Оптическую плотность растворов определяли в кюветах с длиной оптического пути 1 см.

Для исследований применяли ряд красителей Гаммета (табл. 1), которые позволяют регистрировать кислотно-основные центры в диапазоне pK_α от 0,3 до 12,8. Кроме того, использованы различные линии опухолевых клеток (табл. 2), полученные из Американской коллекции типовых культур. Культивирование клеток проводили в 96-луночных планшетах при температуре 37 ± 1 °C и 5 % CO_2 в течение 24 ч. Конечная концентрация клеток составила 1×10^4 клеток/100 мкл в лунке 96-луночного планшета.

Анализ жизнеспособности клеток *in vitro* проводили при помощи теста PrestoBlue™ Cell Viability Reagent, основанного на использовании ароматического соединения резазурина, который при добавлении к живым клеткам восстанавливается в розовый флуоресцирующий резофурин. Суспензии нанолистовых структур в клеточной среде подготавливали в концентрациях от 0,001 мг/мл до 10 мг/мл. Клетки со структурами инкубировали в 96-луночных микропланшетах при температуре 37 ± 1 °C и 5 % CO_2 в течение 24 ч. После инкубирования питательную среду осторожно удаляли при помощи аспиратора и два раза промывали клетки

раствором фосфатного буфера Дульбекко. Для проведения теста в каждую лунку добавляли по 100 мкл питательной среды и по 10 мкл раствора PrestBlue. Проводили инкубацию при 37 ± 1 °C и 5 % CO_2 в течение 1 ч, затем определяли флуоресценцию при помощи микропланшетного фотометра Tecan (Австрия). Дополнительно токсичность исследовали при помощи метода CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay. Анализ проводили аналогично, за исключением того, что планшеты использовались непрозрачные. В обоих экспериментах контрольной группой служили клетки без добавления структур.

Количественные данные представлены как средние и стандартные ошибки. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты

В результате окисления водой электровзрывного порошка AlN/Al был получен образец в фазе бемита AlOOH, представляющий собой складчатые нанолисты псевдобемита, равномерно собранные в агломераты размером 0,5–2 мкм с морфологией наноцветов (рис. 1а, б). Планарный размер отдельных нанолистов агломератов достигал 200 нм, толщина нанолистов до 5 нм. При дальнейшем прокаливании образца AlOOH при 650 °C происходило удаление адсорбированной и кристаллизационной воды и был получен образец γ-Al_2O_3, морфология нанолистов бемита практически не изменялась (рис. 1в, г). При прокаливании образца AlOOH при 1000 °C получали образец θ-Al_2O_3. Для данного образца происходило уменьшение планарного размера нанолистов до 100 нм (рис. 1д, е).

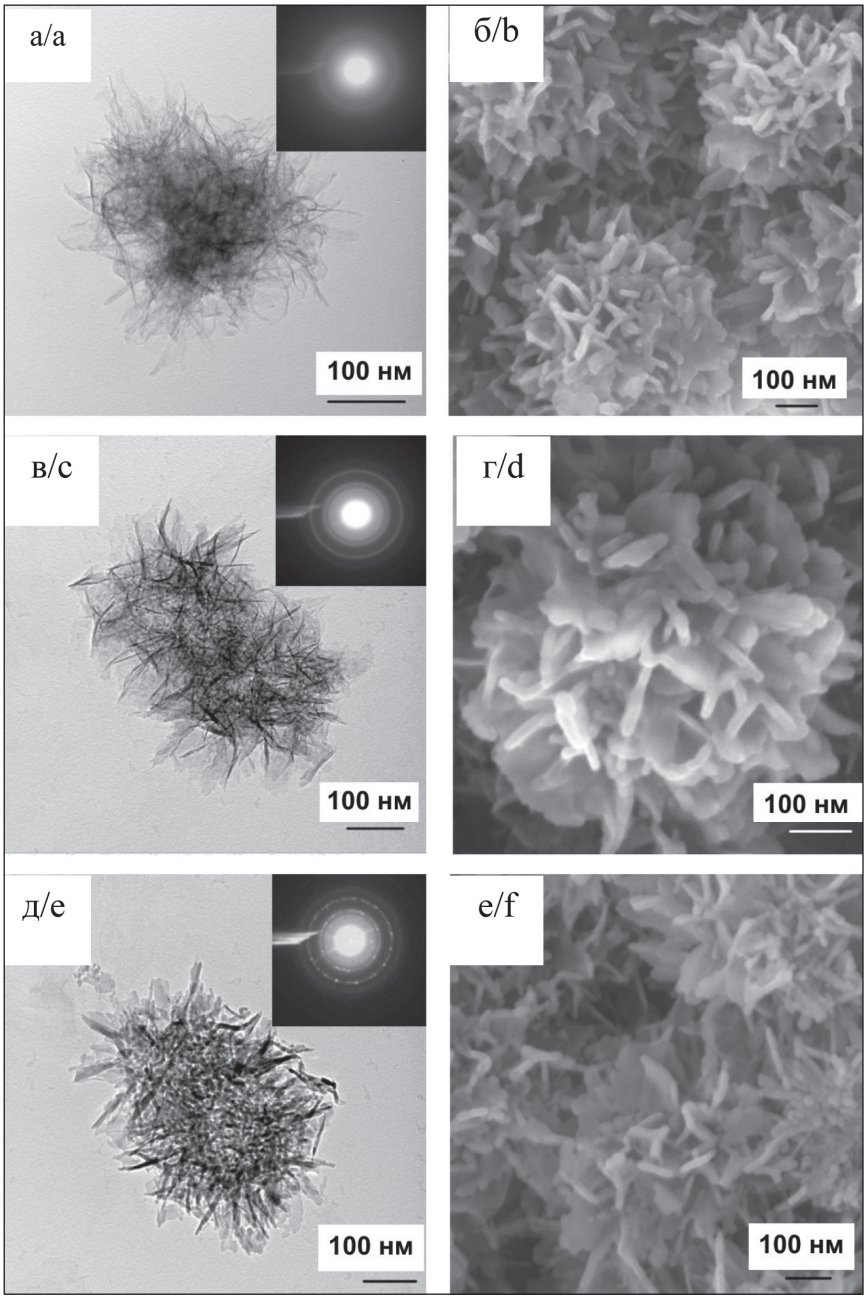


Рис. 1. Изображения образцов, полученные при помощи ПЭМ (а, в, д) и СЭМ (б, г, е) нанолистовых структур: AlOOH (а, б); γ-Al_2O_3 (в, г)
Fig. 1. Images of samples obtained using TEM (a, c, e) and SEM (b, d, f) of nanosheet structures: AlOOH (a, b); γ-Al2O3 (c, d)

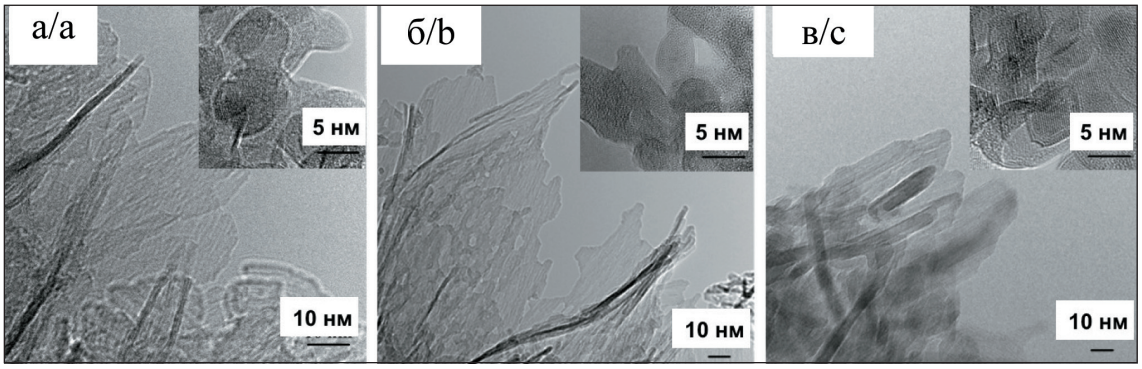


Рис. 2. ПЭМ-изображения нанолистовых структур: AlOOH (а); γ-Al_2O_3 (б) и θ-Al_2O_3 (в)
Fig. 2. TEM images of nanosheet structures: AlOOH (a); γ-Al2O3 (b) and θ-Al2O3 (c)

При детальном исследовании морфологии образцов при помощи ПЭМ высокого разрешения (рис. 2) установлено, что в то время как для образцов AlOOH (рис. 2а) и γ-Al_2O_3 (рис. 2б) толщина нанолистов не изменялась и составляла 2–5 нм, в образце θ-Al_2O_3 тонкие фрагменты нанолистов (2–5 нм) практически полностью исчезали и толщина нанолистов увеличивалась до 20 нм (рис. 2в). При этом на вставках к рис. 2 видно, что форма и размер доменов, из которых состоят нанолисты, не изменялись. Полученные результаты хорошо согласуются с данными, описанными в работе S.V. Tsybulya et al. [26], где показано, что при прокаливании низкотемпературных форм оксида алюминия первичная структура и размер доменов сохраняются.

По данным рентгенофазового анализа синтезированных образцов основные пики на дифрактограмме образца AlOOH (рис. 3а) соответствуют кристаллическому бемиту (PDF № 00-05-0190). В результате термической обработки структур AlOOH происходят фазовые переходы, характерные для оксидов и гидроксидов алюминия. На рентгенограмме образца, прокаленного при 650 °C (рис. 3б), появляется новый набор рефлексов, относящийся к фазе γ-Al_2O_3 (PDF № 00-029-0063). При дальнейшем повышении температуры до 1000 °C происходит переход γ-Al_2O_3 в новое фазовое состояние. На рентгенограмме образца, прокаленного при 1000 °C (рис. 3в), основные рефлексы соответствуют θ-Al_2O_3 (PDF № 00-035-0121). Отсутствие кристаллических линий и рефлексов на картине электронной микродифракции AlOOH (рис. 1а) и γ-Al_2O_3 (рис. 1в), а также уширение пиков, на соответствующих рентгенограммах (рис. 3а, б), свидетельствуют об отсутствии дальнего порядка в расположении атомов и аморфной структуре образцов. Для θ-Al_2O_3 характерна более упорядоченная структура. Однако на картине микродифракции θ-Al_2O_3 (рис. 1д) наблюдались рефлексы, принадлежащие плоскостям с разной ориентацией, что говорит о сохранении слоистой структуры θ-Al_2O_3.

Таким образом, в результате прокаливания синтезированных нанолистовых структур сохраняется

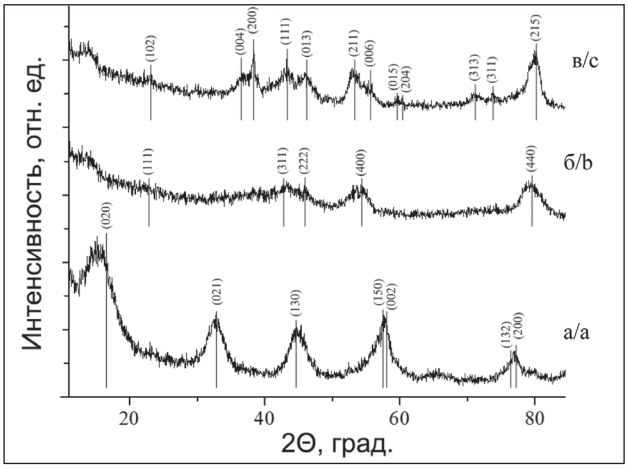


Рис. 3. Рентгеноструктурный анализ образцов нанолистовых структур: AlOOH (а); γ-Al_2O_3 (б) и θ-Al_2O_3 (в)
Fig. 3. X-ray structural analysis of samples of nanosheet structures: AlOOH (a); γ-Al2O3 (b) and θ-Al2O3 (c)

морфология образцов, при этом изменяется фазовый состав и увеличивается степень кристалличности. В результате прокаливания также происходит снижение величины удельной поверхности. Удельная поверхность AlOOH, рассчитанная методом БЭТ, составила 284 м^2/г, для γ-Al_2O_3 – 246 м^2/г, для θ-Al_2O_3 – 199 м^2/г. Кроме того, с увеличением температуры прокаливания происходило уменьшение объема пор и увеличение их среднего размера с 4 до 12 нм. Вероятно, это обусловлено удалением кристаллической воды из межслоевого пространства и спеканием нанолистов.

Поверхность образцов была исследована методом ИК-спектроскопии (рис. 4). Для γ-Al_2O_3 и θ-Al_2O_3 наблюдались изменения в области 3700–3000 см$^{-1}$, которая соответствует валентным колебаниям ОН-групп. Для AlOOH, помимо широкой полосы в области 3200–3500 см$^{-1}$, обусловленной валентными колебаниями ОН-групп в молекулах H_2O, характерны поверхностные ОН-группы, связанные с тремя атомами алюминия (3090 см$^{-1}$), входящими в состав краевых фрагментов плоскости (201). Для образцов γ-Al_2O_3 и θ-Al_2O_3 полоса

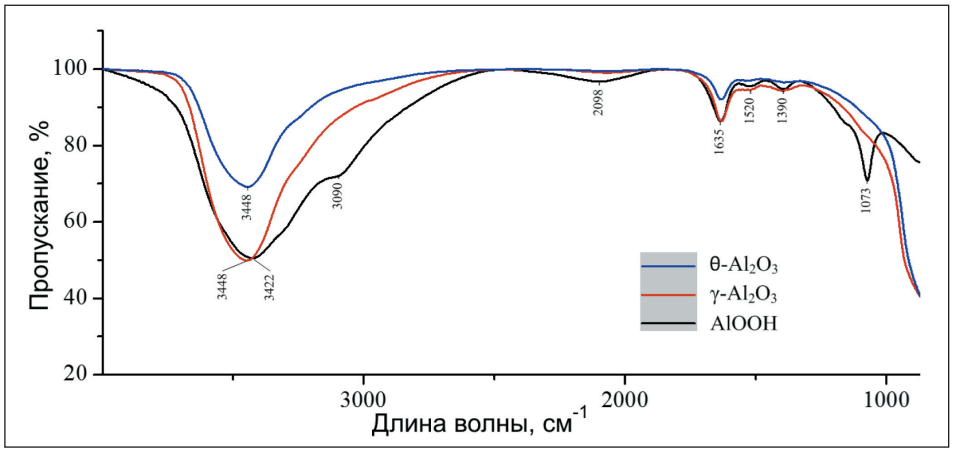


Рис. 4. ИК-спектры образцов нанолистовых структур
Fig. 4. IR spectra of samples of nanosheet structures

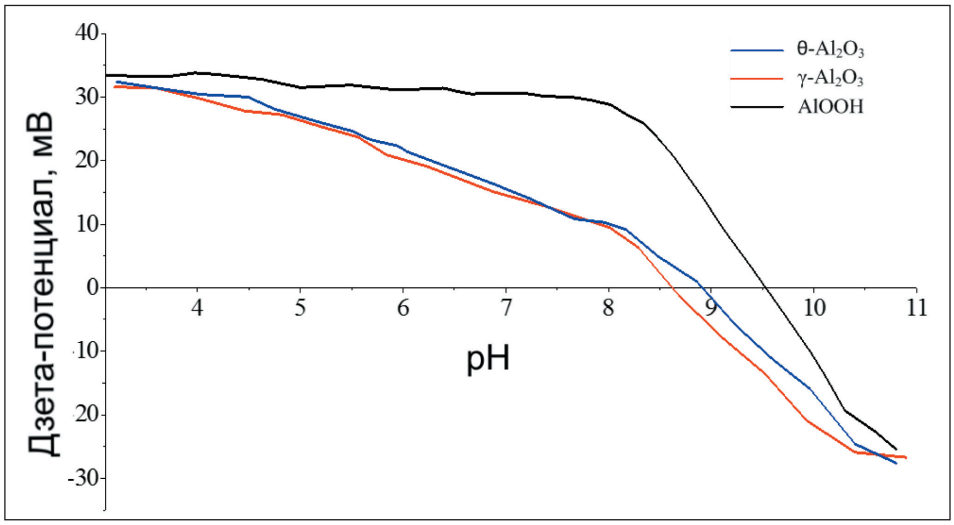


Рис. 5. Дзета-потенциал образцов нанолистовых структур
Fig. 5. Zeta potential of samples of nanosheet structures

поглощения для ОН-групп, связанных с тремя атомами алюминия, и полоса поглощения в области 1073 $см^{-1}$, обусловленная деформационными колебаниями ОН-групп, отсутствовали. Снижение интенсивностей полос для γ-Al_2O_3 и θ-Al_2O_3 может быть связано с частичным удалением поверхностных ОН-групп при прокаливании.

Величина дзета-потенциала наночастиц и наноструктур определяет эффективность их взаимодействия с биологическими объектами. На рис. 5 представлены зависимости дзета-потенциала синтезированных нанолистовых структур от pH среды. Все синтезированные наноструктуры при pH=7,2 и температуре 37 °С имели положительный дзета-потенциал. Дзета-потенциал AlOOH составил 30,8 ± 0,2 мВ, γ-Al_2O_3 и θ-Al_2O_3 – 12,5 ± 0,3 мВ. Следует отметить, что дзета-потенциал AlOOH практически не изменялся в широком диапазоне pH (от 3 до 8), в то время как дзета-потенциал γ-Al_2O_3 и θ-Al_2O_3 уменьшался с увеличением pH в приведенном диапазоне. Синтезированные наноструктуры также характеризуются различным pH изоэлектрического состояния ($pH_{ТНЗ}$). Для псевдобемита $pH_{ТНЗ}$=9,52, для γ-Al_2O_3 $pH_{ТНЗ}$=8,61, для θ-Al_2O_3 $pH_{ТНЗ}$=8,92. Как видно, дзета-потенциал γ-Al_2O_3 и θ-Al_2O_3, а также $pH_{ТНЗ}$ меньше, чем у AlOOH, что может быть обусловлено появлением большего числа основных центров или уменьшением числа кислотных центров на поверхности данных оксидов в результате термообработки.

В экспериментах по исследованию цитотоксичности *in vitro* на примере 5 клеточных линий опухолевых клеток было установлено, что все синтезированные нанолистовые структуры подавляли жизнеспособность опухолевых клеток (рис. 6, кривые AlOOH). Следует отметить, что синтезированные структуры имели довольно крупные размеры (0,4–2,5 мкм), не позволяющие им проникать внутрь клетки [27, 28].

Подавление жизнеспособности клеточных линий достигалось при использовании концентрации структур в питательной среде от 1 мг/мл. В меньшей концентрации нанолистовые структуры не оказывали цитотоксического действия и даже стимулировали рост клеток (рис. 6). При исследовании изменения pH клеточной среды в присутствии нанолистовых структур было установлено, что все синтезированные структуры практически в равной степени изменяли pH питательной среды. При концентрации наноструктур 5 мг/мл величина pH питательной среды увеличивается с увеличением времени выдержки по параболическому закону и

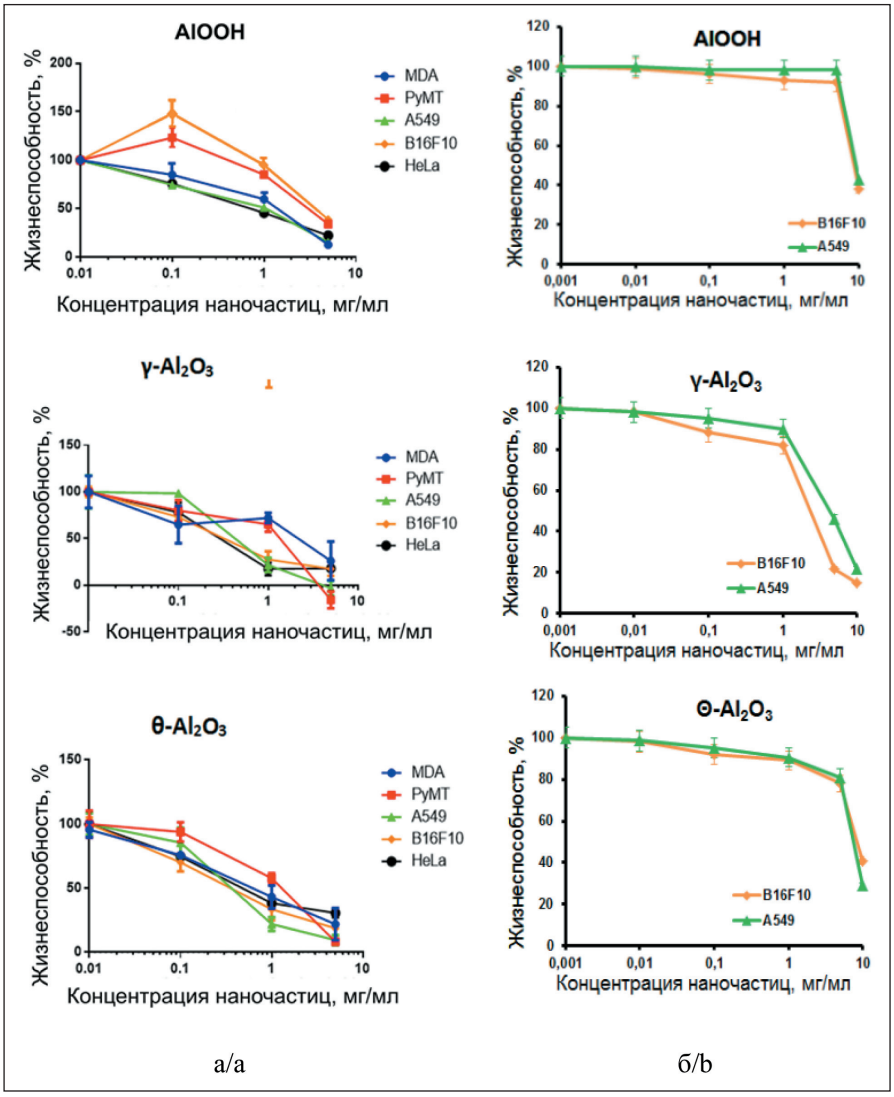


Рис. 6. Цитотоксичность нанолистовых структур, определенная при помощи тестов PrestoBlue™ Cell Viability Reagent (а) и CellTiter-Glo (б)
Fig. 6. Cytotoxicity of nanosheet structures determined using the PrestoBlue ™ Cell Viability Reagent (a) and CellTiter-Glo (b) tests

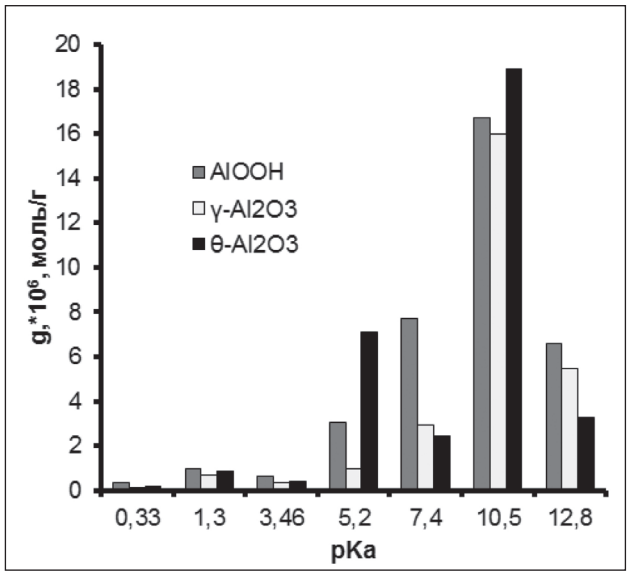


Рис. 7. Распределение кислотно-основных центров на поверхности нанолистовых структур
Fig. 7. Distribution of acid-base centers on the surface of nanosheet structures

выходит на постоянные значения pH через 8 ч экспозиции. Это свидетельствовало о том, что синтезированные структуры в питательной среде проявляли основные свойства. При этом в начальный момент времени (до 40 мин) скорость роста pH была максимальной в присутствии AlOOH и минимальной в присутствии θ-Al_2O_3. После 40 мин экспозиции скорость роста pH питательной среды становилась максимальной в присутствии γ-Al_2O_3. Через 500 мин экспозиции AlOOH поднимал pH питательной среды до 9,04, γ-Al_2O_3 – до 9,12, θ-Al_2O_3 – до 9,05. Полученные данные коррелировали с данными адсорбции индикаторов на поверхности синтезированных структур (рис. 7).

Анализ результатов цитологических экспериментов показывает, что наибольшее влияние на жизнеспособность клеточных линий оказали структуры γ-Al_2O_3. Такой эффект может реализовываться за счет ряда механизмов или их совокупности и включать повреждение клеточной мембраны, недостаток питательных веществ за счет их адсорбции на пористых структурах, деполяризацию мембраны.

На поверхности всех полученных структур присутствовали основные бренстедовские центры 3 типов: слабоосновные (близкие к нейтральным) с pK 7,4; основные центры средней силы с pK 10,5 и сильные основные центры с pK 12,8. Количество слабоосновных центров на поверхности было значительно больше у структур AlOOH ($7,7\times10^{-6}$ моль/г). Основные центры средней силы незначительно преобладали на поверхности θ-Al_2O_3 ($18,9\times10^{-6}$ моль/г) по сравнению с γ-Al_2O_3 ($16,01\times10^{-6}$ моль/г) и AlOOH ($16,7\times10^{-6}$ моль/г). Сильноосновные центры преобладали на поверхности AlOOH ($6,6\times10^{-6}$ моль/г) по сравнению с γ-Al_2O_3 ($5,4\times10^{-6}$ моль/г) и θ-Al_2O_3 ($3,2\times10^{-6}$ моль/г). Кислотных центров Бренстеда на поверхности синтезированных структур было значительно меньше, чем основных. Стоит отметить, что на поверхности находились преимущественно слабокислотные центры в концентрациях: θ-Al_2O_3 – $7,09\times10^{-6}$ моль/г, γ-Al_2O_3 – $0,99\times10^{-6}$ моль/г и AlOOH – $3,05\times10^{-6}$ моль/г.

Обсуждение

Согласно полученным в исследовании данным, цитотоксический эффект нанолистовых структур прежде всего связан со свойствами их поверхности, такими как заряд, высокая удельная поверхность, адсорбционные и кислотно-основные свойства. Все вышеперечисленные свойства способны нарушить ионный баланс и кислотность микроокружения опухолевых клеток. Главное отличие кислотно-основных характеристик поверхности синтезированных наноструктур заключалось в том, что отношение суммарного количества основных центров на поверхности структур γ-Al_2O_3 в 11 раз больше, чем кислотных. Основных центров AlOOH в 6,5 раза больше, чем кислотных, у θ-Al_2O_3 основных центров в 3 раза больше, чем кислотных. Это обстоятельство свидетельствует о том, что разница в противоопухолевом действии синтезированных наноструктур, представленная выше, может быть обусловлена способностью γ-Al_2O_3 проявлять более выраженные антацидные свойства, т.е. дольше нейтрализовать протоны, выделяемые опухолевыми клетками.

Таким образом, активность в отношении опухолевых клеток синтезированных структур обусловлена не только повышением величины pH микроокружения клеток, но и возможностью дольше поддерживать щелочность микроокружения за счет адсорбции протонов, выделяемых опухолевыми клетками.

Заключение

Проведенные исследования показали, что синтезированные нанолистовые структуры на основе оксидных и гидроксидных фаз алюминия подавляют жизнеспособность опухолевых клеток. Установлено, что наноструктуры γ-Al_2O_3 обладают наибольшей цитотоксичностью благодаря наибольшему показателю, выражающему отношение суммарного количества основных центров на поверхности структур к кислотным центрам.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Davis M.E., Chen Z.G., Shin D.M.* Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. Nat Rev Drug Discov. 2008 Sep; 7(9): 771–82. doi: 10.1038/nrd2614.
2. *Cho Y., Lee J.B., Hong J.* Controlled release of an anti-cancer drug from DNA structured nano-films. Sci Rep. 2014 Feb 12; 4: 4078. doi: 10.1038/srep04078.
3. *Shu Y., Shu D., Haque F., Guo P.* Fabrication of pRNA nanoparticles to deliver therapeutic RNAs and bioactive compounds into tumor cells. Nat Protoc. 2013 Sep; 8(9): 1635–59. doi: 10.1038/nprot.2013.097.
4. *Hauert S., Bhatia S.N.* Mechanisms of cooperation in cancer nanomedicine: towards systems nanotechnology. Trends Biotechnol. 2014 Sep; 32(9): 448–55. doi: 10.1016/j.tibtech.2014.06.010.
5. *Mikhaylov G., Klimpel D., Schaschke N., Mikac U., Vizovisek M., Fonovic M., Turk V., Turk B., Vasiljeva O.* Selective targeting of tumor and stromal cells by a nanocarrier system displaying lipidated cathepsin B inhibitor. Angew Chem Int Ed Engl. 2014 Sep 15; 53(38): 10077–81. doi: 10.1002/anie.201402305.
6. *Mikhaylov G., Mikac U., Magaeva A.A., Itin V.I., Naiden E.P., Psakhye I., Babes L., Reinheckel T., Peters C., Zeiser R., Bogyo M., Turk V., Psakhye S.G., Turk B., Vasiljeva O.* Ferri-liposomes as an MRI-visible drug-delivery system for targeting tumours and their microenvironment. Nat Nanotechnol. 2011 Aug 7; 6(9): 594–602. doi: 10.1038/nnano.2011.112.
7. *Kumar C.S., Mohammad F.* Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2011 Aug 14; 63(9): 789–808. doi: 10.1016/j.addr.2011.03.008.
8. *Verma A., Stellacci F.* Effect of surface properties on nanoparticle-cell interactions. Small. 2010 Jan; 6(1): 12–21. doi: 10.1002/smll.200901158.
9. *Patra H.K., Dasgupta A.K.* Cancer cell response to nanoparticles: criticality and optimality. Nanomedicine. 2012 Aug; 8(6): 842–52. doi: 10.1016/j.nano.2011.10.009.
10. *Petros R.A., DeSimone J.M.* Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications. Nat Rev Drug Discov. 2010 Aug; 9(8): 615–27. doi: 10.1038/nrd2591.
11. *Li Y., Tian Y., Nie G.* Antineoplastic activities of Gd@C(OH) nanoparticles: tumor microenvironment regulation. Sci China Life Sci. 2012 Oct; 55(10): 884–90. doi: 10.1007/s11427-012-4387-7.
12. *Li M., Ren L., Li L., He P., Lan G., Zhang Y., Yang K.* Cytotoxic Effect on Osteosarcoma MG-63 Cells by Degradation of Magnesium. J Materials Scien Technol. 2014; 30(9): 888–93. doi: 10.1016/j.jmst.2014.04.010.
13. *Zhang Y., Ren L., Li M., Lin X., Zhao H., Yang K.* Preliminary study on cytotoxic effect of biodegradation of magnesium on cancer cells. J Materials Scien Technol. 2012; 28(9): 769–72. doi: 10.1016/S1005-0302(12)60128-5.
14. *Sonveaux P., Végran F., Schroeder T., Wergin M.C., Verrax J., Rabbani Z.N., De Saedeleer C.J., Kennedy K.M., Diepart C., Jordan B.F., Kelley M.J., Gallez B., Wahl M.L., Feron O., Dewhirst M.W.* Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. J Clin Invest. 2008 Dec; 118(12): 3930–42. doi: 10.1172/JCI36843.
15. *Gillies R.J., Raghunand N., Garcia-Martin M.L., Gatenby R.A.* pH imaging. A review of pH measurement methods and applications in cancers. IEEE Eng Med Biol Mag. 2004; 23(5): 57–64. doi: 10.1109/memb.2004.1360409.
16. *De Milito A., Canese R., Marino M.L., Borghi M., Iero M., Villa A., Venturi G., Lozupone F., Iessi E., Logozzi M., Della Mina P., Santinami M., Rodolfo M., Podo F., Rivoltini L., Fais S.* pH-dependent antitumor activity of proton pump inhibitors against human melanoma is mediated by inhibition of tumor acidity. Int J Cancer. 2010 Jul 1; 127(1): 207–19. doi: 10.1002/ijc.25009.
17. *Spugnini E.P., Buglioni S., Carocci F., Francesco M., Vincenzi B., Fanciulli M., Fais S.* High dose lansoprazole combined with metronomic chemotherapy: a phase I/II study in companion animals with spontaneously occurring tumors. J Transl Med. 2014 Aug 21; 12: 225. doi: 10.1186/s12967-014-0225-y.
18. *Meng H., Mai W.X., Zhang H., Xue M., Xia T., Lin S., Wang X., Zhao Y., Ji Z., Zink J.I., Nel A.E.* Codelivery of an optimal drug/siRNA combination using mesoporous silica nanoparticles to overcome drug resistance in breast cancer in vitro and in vivo. ACS Nano. 2013; 7(2): 994–1005. doi: 10.1021/nn3044066.
19. *Khawar I.A., Kim J.H., Kuh H.J.* Improving drug delivery to solid tumors: priming the tumor microenvironment. J Control Release. 2015 Mar 10; 201: 78–89. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.12.018.
20. *Kim S.S., Rait A., Kim E., Pirollo K.F., Chang E.H.* A tumor-targeting p53 nanodelivery system limits chemoresistance to temozolomide

prolonging survival in a mouse model of glioblastoma multiforme. Nanomedicine. 2015 Feb; 11(2): 301–11. doi: 10.1016/j.nano.2014.09.005.

21. *Kanamala M., Wilson W.R., Yang M., Palmer B.D., Wu Z.* Mechanisms and biomaterials in pH-responsive tumour targeted drug delivery: A review. Biomaterials. 2016 Apr; 85: 152–67. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.01.061.

22. *Taylor S., Spugnini E.P., Assaraf Y.G., Azzarito T., Rauch C., Fais S.* Microenvironment acidity as a major determinant of tumor chemoresistance: Proton pump inhibitors (PPIs) as a novel therapeutic approach. Drug Resist Updat. 2015 Nov; 23: 69–78. doi: 10.1016/j.drup.2015.08.004.

23. *Walsh M., Fais S., Spugnini E.P., Harguindey S., Abu Izneid T., Scacco L., Williams P., Allegrucci C., Rauch C., Omran Z.* Proton pump inhibitors for the treatment of cancer in companion animals. J Exp Clin Cancer Res. 2015 Sep 4; 34(1): 93. doi: 10.1186/s13046-015-0204-z.

24. *Bakina O.V., Svarovskaya N.V., Glazkova E.A., Lozhkomoev A.S.* Flower-shaped ALOOH nanostructures synthesized by the reaction of an AlN/Al composite nanopowder in water. Advanced Powder Technology. 2015; 26(6): 1512–19. doi: 10.1186/s13046-015-0204-z.

25. *Lerner M.I., Pervikov A.V., Lozhkomoev A.S., Bakina O.V.* Synthesis of Al nanoparticles and Al/AlN composite nanoparticles by electrical explosion of aluminum wires in argon and nitrogen. Advanced Powder Technology. 2016; 295: 307–314. doi: 10.1016/j.powtec.2016.04.005.

26. *Tsybulya S.V., Kryukova G.N.* Nanocrystalline transition aluminas: Nanostructure and features of x-ray powder diffraction patterns of low-temperature Al_2O_3 polymorphs. Physical Review B. 2008; 77(2); 024112–024125. doi: 10.1103/PhysRevB.77.024112.

27. *Zhang S., Li J., Lykotrafitis G., Bao G., Suresh S.* Size-Dependent Endocytosis of Nanoparticles. Adv Mater. 2009; 21: 419–424. doi: 10.1002/adma.200801393.

28. *Jiang W., Kim B.Y., Rutka J.T., Chan W.C.* Nanoparticle-mediated cellular response is size-dependent. Nat Nanotechnol. 2008 Mar; 3(3): 145–50. doi: 10.1038/nnano.2008.30.

Поступила/Received 04.03.2021
Принята в печать/Accepted 18.06.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ложкомоев Александр Сергеевич, кандидат химических наук, заведующий лабораторией, Институт физики прочности и материаловедения, Сибирское отделение Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: asl@ispms.tsc.ru. Researcher ID (WOS): O-3024-2013. Author ID (Scopus): 26664893000. ORCID: 0000-0002-1564-0858.

Бакина Ольга Владимировна, кандидат химических наук, научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения, Сибирское отделение Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9002-1344. Researcher ID (WOS): A-3184-2014. Author ID (Scopus): 57200860509.

Казанцев Сергей Олегович, младший научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения, Сибирское отделение Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 25290738. Researcher ID (WOS): A-9259-2019. Author ID (Scopus): 56985661000. ORCID: 0000-0002-1728-7947.

Иванова Людмила Юрьевна, младший научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения, Сибирское отделение Российской академии наук (г. Томск, Россия). AuthorID (РИНЦ): 745429. Researcher ID (WOS): E-5777-2014. Author ID (Scopus): 55793393700. ORCID: 0000-0003-1953-307X.

Августинович Александра Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2952-6119. Researcher ID (WOS): D-6062-2012. Author ID (Scopus): 56392965300. ORCID: 0000-0001-7301-7581.

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.

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1336-8363. Researcher ID (WOS): A-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

Добродеев Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5510-4043. AuthorID (РИНЦ): 312703. ORCID: 0000-0002-2748-0644. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ложкомоев Александр Сергеевич: литературный обзор, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Бакина Ольга Владимировна: разработка концепции статьи, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Казанцев Сергей Олегович: сбор и обработка данных.

Иванова Людмила Юрьевна: сбор и обработка данных.

Августинович Александра Владимировна: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи.

Афанасьев Сергей Геннадьевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Спирина Людмила Викторовна: сбор и обработка данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Добродеев Алексей Юрьевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ИФПМ СО РАН, тема номер FWRW-2019-0033.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksandr S. Lozhkomoev, PhD, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: asl@ispms.tsc.ru. Researcher ID (WOS): O-3024-2013. Author ID (Scopus): 26664893000. ORCID: 0000-0002-1564-0858.

Olga V. Bakina, DSc, Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-3184-2014. Author ID (Scopus): 57200860509.

Sergey O. Kazantsev, Junior Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-9259-2019. Author ID (Scopus): 56985661000. ORCID: 0000-0002-1728-7947.

Lyudmila Yu. Ivanova, Junior Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-5777-2014. Author ID (Scopus): 55793393700. ORCID: 0000-0003-1953-307X.

Aleksandra V. Avgustinovich, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-6062-2012. Author ID (Scopus): 56392965300. ORCID: 0000-0001-7301-7581.

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. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

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

Alexey Yu. Dobrodeev, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology, Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru. ORCID: 0000-0002-2748-0644. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200.

AUTHOR CONTRIBUTION

Aleksandr S. Lozhkomoev: literature review, study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.
Olga V. Bakina: study conception, statistical analysis, drafting of the manuscript.
Sergey O. Kazantsev: data collection and analysis.
Lyudmila Y. Ivanova: data collection and analysis.
Aleksandra V. Avgustinovich: study conception, drafting of the manuscript.
Sergey G. Afanasyev: study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.
Lyudmila V. Spirina: data collection and analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.
Alexey Yu. Dobrodeev: study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Funding

The work was carried out within the framework of the state assignment of the ISPMS SB RAS (FWRW-2019- 0033).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-84-90
УДК: 616.33-006.04-089.168.1

Для цитирования: *Ахметзянов Ф.Ш., Каулгуд Х.А., Ахметзянова Ф.Ф.* Результаты хирургических вмешательств при раке проксимального отдела желудка без перехода на пищевод. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 84–90. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-84-90
For citation: *Akhmetzyanov F.Sh., Kaulgud H.A., Akhmetzyanova F.F.* Surgical outcomes in patients with proximal gastric cancer without esophageal invasion. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 84–90. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-84-90

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ РАКЕ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА БЕЗ ПЕРЕХОДА НА ПИЩЕВОД

Ф.Ш. Ахметзянов[1,2], Х.А. Каулгуд[1,2], Ф.Ф. Ахметзянова[1]

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Россия[1]
Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: akhmetzyanov@mail.ru[1]
ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, Россия[2]
Россия, 420029, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 29[2]

Аннотация

Цель исследования – определение оптимального объема оперативного вмешательства и изучение результатов хирургического лечения больных раком проксимального отдела желудка без перехода на пищевод. **Материал и методы.** Проанализированы данные изучения лимфогенного метастазирования, частоты ближайших послеоперационных осложнений, летальности и отдаленных результатов лечения 162 пациентов с раком проксимального отдела желудка (IV и V сегменты по нашей классификации) без перехода на пищевод. Всем пациентам выполнены операции гастроспленэктомии с расширенной лимфодиссекцией D2. Средний возраст больных – 60,1 года (25–91 год). Больных старше 60 лет было 105 (64,8 %), 70 лет – 45 (27,8 %). **Результаты.** Послеоперационные осложнения выявлены у 14 больных (8,6 %), умерли 8 (4,9 %) пациентов. Однолетняя выживаемость пациентов, выписанных из стационара, составила 85,4 %, трехлетняя – 61,8 %, пятилетняя – 38,9 %. **Обсуждение.** При опухолях желудка без перехода на пищевод, расположенных в пределах IV и V сегментов, метастазами часто поражаются перигастрические лимфоузлы групп № 3b, 4d, которые не включаются в объем удаляемых тканей при проксимальных резекциях желудка. В связи с этим считаем нецелесообразным выполнение проксимальных резекций при локализациях опухоли, поражающих указанные отделы. **Заключение.** При раке проксимального отдела желудка без перехода на пищевод выполнение проксимальных субтотальных резекций желудка нецелесообразно в связи с высокой частотой метастазов в перигастрические лимфоузлы № 3b, 4d. При выполнении гастроспленэктомий с D2 лимфодиссекцией послеоперационные осложнения составили 8,6 %, летальность – 4,9 %.

Ключевые слова: рак проксимального отдела желудка, гастроспленэктомия, лимфодиссекция, лимфогенное метастазирование.

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович, akhmetzyanov@mail.ru

SURGICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH PROXIMAL GASTRIC CANCER WITHOUT ESOPHAGEAL INVASION

F.Sh. Akhmetzyanov[1,2], H.A. Kaulgud[1,2], F.F. Akhmetzyanova[1]

Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia[1]
49, Butlerova Street, Kazan, 420012, Russia. E-mail: akhmetzyanov@mail.ru[1]
Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia[2]
29, Siberian tract Street, Kazan, 420029, Russia[2]

Abstract

The aim of the study was to improve surgical outcomes in patients with proximal gastric cancer without invading the esophagus. **Material and Methods.** Data regarding lymph node metastasis, short-term postoperative complications/lethality, and long-term outcomes were analyzed in 162 patients with proximal gastric cancer without invasion of the esophagus. All patients underwent gastrosplenectomy with expanded D2 lymph node dissection. The age of the patients ranged from 25 to 91 years, and the median age was 60 years. There were 105 (64.8 %) patients aged over 60 years and 45 (27.8 %) over 70 years. **Results.** Postoperative complications occurred in 14 patients (8.6 %), 8 of them (4.9 %) died. The 1-, 3- and 5 year survival rates were 85.4 %, 61.8 %, and 38.9 %, respectively. **Discussion.** In patients with gastric cancer without esophageal invasion, perigastric lymph nodes (№ 3b, 4d) located in segments IV and V are often affected by metastases; therefore, we consider it inexpedient to perform proximal resections in these cases. **Conclusion.** In patients with proximal gastric cancer without esophageal invasion, it is not advisable to perform proximal subtotal gastric resections due to the high frequency of 3b and 4d lymph node metastases. Postoperative complication and mortality rates were 8.6 % and 4.9 %, respectively in patients who underwent gastrosplenectomy with D2 lymph node dissection.

Key words: proximal gastric cancer, gastrosplenectomy, lymph node dissection, lymph node metastasis.

Актуальность

Рак желудка (РЖ) занимает шестое место в структуре онкологической заболеваемости в мире, в 2018 г. был зарегистрирован 1 033 701 новый случай [1]. В последнее время как в западных, так и в азиатских странах заболеваемость классическим раком желудка, локализованным в антральном отделе, снижается, частота рака проксимального отдела желудка (РПОЖ) увеличивается [2, 3].

За последние годы в хирургии РПОЖ достигнуты успехи, связанные с усовершенствованием методов диагностики и техники оперативных вмешательств, анестезиологического пособия, проведением обоснованной пред- и послеоперационной терапии [4–6]. Несмотря на это, многие проблемы еще не решены, что обусловлено отсутствием единой хирургической тактики в отношении пациентов данной категории [7, 8]. Нет единого подхода к выбору оптимального операционного доступа, не разработаны четкие показания к различным видам оперативных вмешательств [8–11]. Во многом это связано с отсутствием четкого определения понятия РПОЖ. Опыт многих крупных клиник свидетельствует, что кардиоэзофагеальный рак и рак других отделов желудка – разные заболевания [12, 13]. Эта локализация является одной из наиболее трудных в плане лечения в связи с тем, что данная анатомическая область расположена на границе двух полостей, на стыке двух слизистых различных органов и лимфооттоков. Представленные в литературе классификации РПОЖ противоречивы, что отражается в хирургических подходах к лечению.

Для определения расположения рака в желудке применяется Международная классификация, по которой выделяют три области: верхняя, средняя и нижняя трети. Опухоль относится к той области, где располагается ее основная масса. По этой классификации трудно определить расположение опухоли, разнообразие ее локализаций не учитывается. В то же время существует много вариаций в расположении опухоли по стенке желудка. Профессором М.З. Сигалом [14] желудок разделен на ангиологические сегменты. Внеорганные сосуды желудка, разделяющие его сегменты, являются наиболее постоянными анатомическими структкрами, что позволяет более точно определять локализацию опухоли даже при деформации желудка по мере роста опухоли.

Функциональной единицей лимфатической системы является сосудисто-нервный пучок, в его составе находятся лимфатические сосуды и лимфатические узлы (ЛУ). Предполагается, что крово- и лимфообращение в какой-то степени обособлено, это показывают также данные исследований сторожевых ЛУ [15].

Остаются недостаточно изученными вопросы лимфооттока из желудка и лимфогенного метастазирования РЖ по ангиологическим сегментам, объема оперативного вмешательства в зависимости от локализации опухоли по стенке желудка, профилактики

Таблица 1/Table 1

Объем и варианты выполненных операций

Extent and type of surgery

Виды операций/Type of surgery	Число больных/ Number of patients
Гастроспленэктомии с резекцией хвоста и тела или хвоста поджелудочной железы, абдоминального отдела пищевода, в том числе с:/ Gastrosplenectomy with resection of the tail and body or tail of the pancreas, abdominal esophagus, including:	27
холецистэктомией и резекцией мезоколон/holecystectomy and mesocolon resection	1
гемиколэктомией слева/left hemicolectomy	1
обширной резекцией мезоколон/extensive resection of the mesocolon	1
адреналэктомией слева/left adrenalectomy	1
Гастроспленэктомии с резекцией абдоминального отдела пищевода, в том числе с:/ Gastrosplenectomy with resection of the abdominal esophagus, including:	135
резекцией диафрагмы/diaphragm resection	11
обширной резекцией мезоколон/ extensive resection of the mesocolon	3
левосторонней гемиколэктомией/left-sided hemicolectomy	1
ампутацией матки с придатками/amputation of the uterus with appendages	1
овариоэктомией/ovariectomy	2
холецистэктомией и резекцией мезоколон/cholecystectomy and mesocolon resection	2
резекцией 2 и 3 сегмента печени/hepatic resection of segments II and III	4
клиновидной резекцией левой доли печени/wedge resection of the left lobe of the liver	1
Всего/Total	162

и лечения послеоперационных осложнений, в частности при РПОЖ без перехода на пищевод.

Цель исследования – определить оптимальный объем оперативного вмешательства и изучить результаты хирургического лечения больных при раке проксимального отдела желудка без перехода на пищевод.

Материал и методы

В настоящей работе проведен анализ хирургического лечения 162 больных РПОЖ без перехода на пищевод, оперированных в хирургических отделениях Казанского городского клинического онкологического диспансера (табл. 1). Все операции гастрэктомии сопровождались спленэктомией и резекцией абдоминального отдела пищевода (у 52 всего абдоминального отрезка, у 110 – части). При резекции всего абдоминального сегмента пищевода выполняли диафрагмокруротомию по А.Г. Савиных, у 11 из них с резекцией диафрагмы вокруг пищеводного отверстия (в этих случаях анастомозы располагали в средостении).

Мужчин было 109 (67,3 %), женщин – 53 (32,7 %). Возраст больных колебался от 25 лет до 91 года, средний возраст составил 60,1 года. Обращает на себя внимание то, что больных в возрасте старше 60 лет было 105 человек (64,8 %), старше 70 лет – 45 (27,8 %).

Наиболее значимым фактором лимфогенного метастазирования РЖ является локализация опухоли в стенке желудка. К проксимальным локализациям мы относили опухоли в пределах четвертого и пятого сегментов желудка. На рис. 1 представлены схемы расположения перигастрических и париетальных ЛУ по японской классификации (Japanese Gastric Cancer Association, 2011).

Мы пользовались классификацией париетальных ЛУ, предложенной Ф.Ш. Ахметзяновым [16, 17],

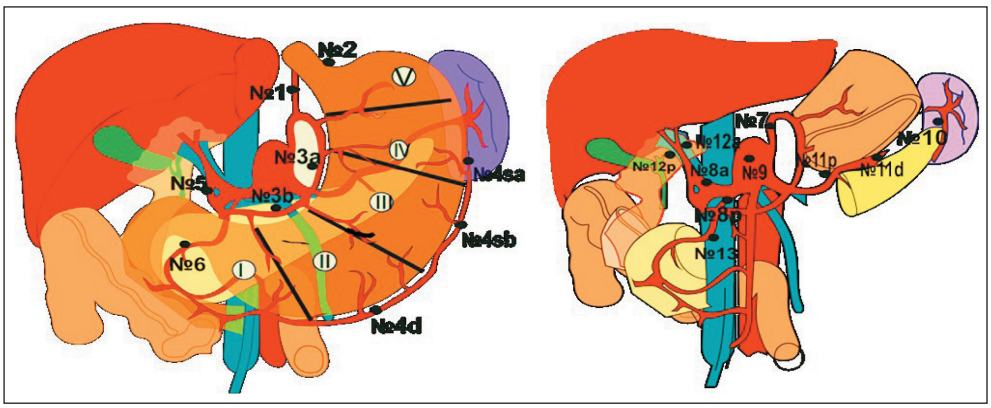


Рис. 1. Схемы расположения лимфоузлов (римскими цифрами указаны сегменты желудка, арабскими – № лимфоузлов)
Fig. 1. Schemes of the location of lymph nodes (Roman numerals indicate the segments of the stomach, Arabic – Numbers of lymph nodes)

Таблица 2/Table 2

Виды эзофагоеюноанастомозов
Types of esophagojejunoanastomoses

Варианты анастомозов/ Anastomoses options	Рядность швов/Row of seams		Общее число больных/ Total number of patients
	Один (число пациентов)/ One (number of patients)	Два (число пациентов)/ Two (number of patients)	
IV	11	8	19 (11,7 %)
V	113	30	143 (88,3 %)
Итого/Total	124	38	162 (100,0 %)

Таблица 3/Table 3

Распределение больных по стадии опухолевого процесса
Distribution of patients by stage of the tumor

Стадия заболевания/Tumor stage		Число больных/Number of patients
I стадия/Stage I		26 (16,0 %)
IA	T1N0M0	4 (2,5 %)
IB	T2N0M0	22 (13,6 %)
II стадия/Stage II		68 (42,0 %)
IIA	T3N0M0	14 (8,6 %)
	T2N1M0	5 (3,0 %)
IIB	T4aN0M0	37 (22,8 %)
	T3N1M0	10 (6,2 %)
	T2N2M0	2 (1,2 %)
III стадия/Stage III		68 (42,0 %)
IIIA	T4aN1M0	19 (11,7 %)
	T3N2M0	10 (6,2 %)
IIIB	T4bN1M0	1 (0,6 %)
	T4aN2M0	25 (15,4 %)
IIIC	T4aN3M0	9 (5,6 %)
	T4bN2M0	4 (2,5 %)
Итого/Total		162 (100,0 %)

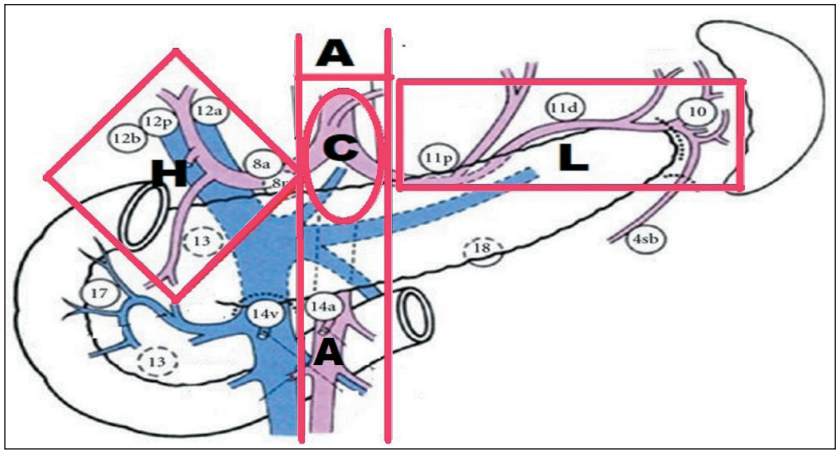


Рис. 2. Обозначение париетальных цепей лимфоузлов латинскими буквами (H, L, C, A)
Fig. 2. Designation of parietal chains of lymph nodes in Latin letters (H, L, C, A)

по которой различают четыре цепи регионарных ЛУ, расположенных вне связок: «H» – вдоль печеночной артерии и ее ветвей, у шейки желчного пузыря, общего желчного протока; «C» – у основного ствола левой желудочной артерии, вокруг чревного ствола и у ствола верхней брыжеечной артерии; «L» – прилежащие к селезеночной артерии и в воротах селезенки, «A» – парааортальные (рис. 2). Соответственно, мы пользуемся собственной классификацией расширенных лимфодиссекций (РЛД): правосторонние и центральные (HCA РЛД), левосторонние и центральные (LCA РЛД) и полные (HLCA РЛД), включающие удаление внесвязочных ЛУ соответствующих анатомических зон. Всем больным выполнялись полные (HLCA) РЛД.

Определение макроскопической формы опухоли представляет значительные трудности, поэтому после удаления препарата в каждом случае прибегали

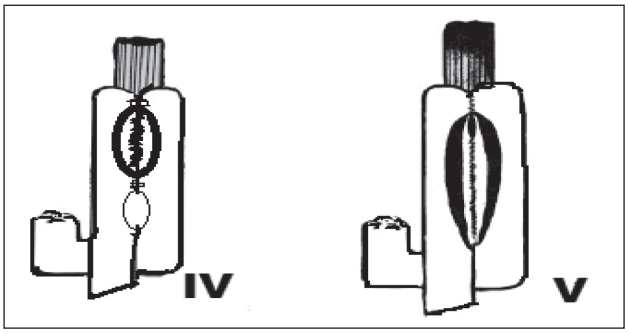


Рис. 3. IV и V варианты пищеводно-еюнального комплекса
Fig. 3. IV and V variants of the esophageal-jejunal complex

к гистологическим исследованиям срезов стенки желудка у видимой и пальпируемой границы опухоли, а также у резекционной линии. В случаях, когда при казавшейся макровизуальной оценке экзофитной опухоли в исследованном срезе около опухоли обнаруживали опухолевый рост, их относили к смешанным, а при отсутствии – к экзофитным. Экзофитные формы рака были у 78, инфильтративные – у 56, смешанные – у 28 больных.

При оценке степени инвазии рака, гистологическом исследованием удаленного препарата у 122 (75,3 %) больных были выявлены распространенные процессы с инвазией в серозную оболочку, другие органы и структуры. Обнаружены аденокарциномы различной степени дифференцировки: высокодифференцированная – у 14 (8,6 %), умереннодифференцированная – у 76 (46,9 %), низкодифференцированная – у 64 (39,6 %), недифференцированная – у 8 (4,9 %) пациентов.

Всем больным выполнены операции гастрэктомии с наложением анастомозов по IV и V варианту проф. М.З. Сигала (рис. 3 и табл. 2). В основном формировали однорядные пищеводно-еюнальные анастомозы (модификация проф. Ф.Ш. Ахметзянова), с 1997 г. – двухрядный анастомоз использовали только отдельные хирурги.

Распределение больных по стадиям опухолевого процесса по классификации TNM МПРС 2011 г. приведено в табл. 3. Сведения о больных, наблюдавшихся до применения вышеуказанной классификации (2011), приведены в соответствие с этой классификацией.

Результаты

При раке проксимального отдела желудка поражение ЛУ метастазами происходит во всех субсегментах лимфатической системы желудка. У 85 (52,5 %) из 162 больных обнаружены метастазы в ЛУ. Имеется довольно четкая закономерность: поражение ЛУ метастазами в основном происходит в группах №3a, 3b, 4d, 11 и 10, 9. При локализации опухоли в четвертом сегменте метастазы были обнаружены у 6 (50,0 %) из 12 больных, в пятом сегменте – у 13 (56,5 %) из 23 больных, а при по-

Таблица 4/Table 4

Выживаемость пациентов после операций в зависимости от стадии заболевания
Survival of patients after surgery

Стадия заболевания/ Tumor stage		Больные, выписанные из стационара/ Number of patients discharged from hospital	Выживаемость/Survival		
			1 год/1 year	3 года/3 years	5 лет/5 years
I стадия/Stage I		22	22 (100 %)	18 (81,8 %)	18 (81,8 %)
IA	T1N0M0	4	4 (100 %)	4 (100 %)	4 (100 %)
IB	T2N0M0	18	18 (100 %)	14 (70 %)	14 (70 %)
II стадия/Stage II		65	60 (92,3 %)	50 (76,9 %)	24 (36,9 %)
IIA	T3N0M0	14	13 (92,9 %)	12 (85,7 %)	9 (64,3 %)
	T2N1M0	5	5 (100 %)	5 (100 %)	2 (40,0 %)
IIB	T4aN0M0	34	31 (91,2 %)	26 (76,5 %)	8 (23,5 %)
	T3N1M0	10	9 (90 %)	5 (50 %)	4 (40 %)
	T2N2M0	2	2 (100 %)	2 (100 %)	1 (50 %)
III стадия/Stage III		57	41 (71,9 %)	21 (36,8 %)	14 (24,6 %)
IIIA	T4aN1M0	15	13 (86,7 %)	10 (66,7 %)	6 (40 %)
	T3N2M0	7	5 (71,4 %)	1 (14,3 %)	1 (14,3 %)
IIIB	T4bN0M0	1	1 (100 %)	–	–
	T4bN1M0	3	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)
	T4aN2M0	14	7 (50 %)	4 (28,6 %)	3 (21,4 %)
IIIC	T4aN3M0	6	6 (100 %)	2 (33,3 %)	1 (16,7 %)
	T4bN2M0	10	7 (70 %)	3 (30,0 %)	2 (20,0 %)
	T4bN3M0	1	1 (100 %)	–	–
Всего/Total		144	123 (85,4 %)	89 (61,8 %)	56 (38,9 %)

ражениях, занимающих одновременно четвертый и пятый сегменты, – у 29 (58,0 %) из 50 больных. Таким образом, при опухолях желудка, расположенных в пределах IV и V сегментов без перехода на пищевод, часто поражаются метастазами ЛУ перигастрические (№ 3b, 4d групп), не включаемые в объем удаляемых тканей при проксимальных резекциях желудка. В связи с этим считаем нецелесообразным выполнение проксимальных резекций при локализациях опухоли, поражающих указанные отделы.

Послеоперационные осложнения развились у 14 пациентов (8,6 %), послеоперационная летальность составила 4,9 % (табл. 3). Синдром приводящей петли наблюдался у 3, несостоятельность швов пищеводно-еюнального анастомоза – у 1 больного. Оба последних осложнения наблюдались до 1997 г., т.е. до начала применения однорядного анастомоза.

Изучены отдаленные результаты хирургическго лечения пациентов, прослеженных после выписки их стационара, в зависимости от распространенности процесса (табл. 4). При этом РПОЖ I стадии был у 22 больных, одногодичная выживаемость составила 100,0 %, трех- и пятилетняя – 81,8 %; РПОЖ II стадии – у 65 больных, одно-, трех- и пятилетняя выживаемость – 92,3, 76,9 и 36,9 %; РПОЖ III стадии – у 57 пациентов, одно-, трех- и пятилетняя выживаемость – 71,9, 36,8 и 24,6 %. В целом показатели общей выживаемости составили 85,4, 61,8 и 38,9 % соответственно.

Заключение

При опухолях проксимального отдела желудка, расположенных в пределах IV и V сегментов без перехода на пищевод, метастазами часто поражаются лимфоузлы перигастрических групп (№ 3b, 4d), не включаемые в объем удаляемых тканей при проксимальных резекциях желудка. При указанных локализациях рака желудка необходимо производить операции гастроспленэктомии, выполнение проксимальных резекций нецелесообразно. Применение гастроспленэктомий при раках проксимального отдела желудка без перехода на пищевод показало удовлетворительные непосредственные результаты, послеоперационные осложнения наблюдались в 8,6 % случаев, летальность составила 4,9 %. Отдаленные результаты лечения также оказались удовлетворительными, общая одногодичная выживаемость больных, выписанных из стационара, составила 85,4 %, 3-летняя – 61,8 % 5-летняя – 38,9 %.

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. *Wen L., Chen X.Z., Wu B, Chen X.L., Wang L., Yang K., Zhang B., Chen Z.X., Chen J.P., Zhou Z.G., Li C.M., Hu J.K.* Total vs. proximal gastrectomy for proximal gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Hepatogastroenterology. 2012; 59(114): 633–40. doi: 10.5754/hge11834.

3. *Yura M., Yoshikawa T., Otsuki S., Yamagata Y., Morita S., Katai H., Nishida T., Yoshiaki T.* Oncological safety of proximal gastrectomy for T2/T3 proximal gastric cancer. Gastric Cancer. 2019 Sep; 22(5): 1029–1035. doi: 10.1007/s10120-019-00938-8.

4. *Вашакмадзе Л.А., Хомяков В.М., Черемисов В.В.* Выбор варианта реконструкции у больных, перенесших одномоментные или последовательные вмешательства на пищеводе и желудке. Медицинский альманах. 2011; 5(18): 49–54. [*Vashakmadze L.A., Khomyakov V.M., Cheremisov V.V.* The choice of the variant of the reconstruction of patients who had single-step or consequent interference on esophagus and stomach. Medical Almanac. 2011; 5(18): 49–54. (in Russian)].

5. *Давыдов М.М., Туркин И.Н.* Синхронный рак пищевода и желудка. Эпидемиология, клинико-анатомическая характеристика, выбор метода лечения. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011; (22): 55–63. [*Davydov M.M., Turkin I.N.* Simultaneous cancer of the esophagus and stomach: epidemiology, clinicoanatomical characterization, choice of treatment. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2011; (22): 55–63. (in Russian)].

6. *Ben-David K., Sarosi G.A., Cendan J.C., Hochwald S.N.* Technique of minimally invasive Ivor Lewis esophagogastrectomy with intrathoracic stapled side-to-side anastomosis. J Gastrointest Surg. 2010 Oct; 14(10): 1613–8. doi: 10.1007/s11605-010-1244-5.

7. *Nozaki I., Hato S., Kobatake T., Ohta K., Kubo Y., Kurita A.* Long-term outcome after proximal gastrectomy with jejunal interposition for gastric cancer compared with total gastrectomy. World J Surg. 2013 Mar; 37(3): 558–64. doi: 10.1007/s00268-012-1894-4.

8. *Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Афанасьев С.Г., Волков М.Ю., Давыдов И.М.* Рак желудка в Томской области: эпидемиологические аспекты. Сибирский онкологический журнал. 2013; (3): 40–42. [*Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Afanasyev S.G., Volkov M.Yu., Davydov I.M.* Gastric cancer in Tomsk region: epidemiological aspects. Siberian Journal of Oncology. 2013; (3): 40–42. (in Russian)].

9. *Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Тузиков С.А., Авдеев С.В., Пак А.В., Волков М.Ю., Савельев И.Н.* Результаты расширенных и комбинированных операций по поводу рака желудка и кардиоэзофагеального перехода. Сибирский онкологический журнал. 2011; 6: 23–26. [*Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Tuzikov S.A., Avdeev S.V., Pak A.V., Volkov M.Yu., Savelyev I.N.* Results of extended and combined surgeries for gastric and cardio-esophageal junction cancers. Siberian Journal of Oncology. 2011; 6: 23–26. (in Russian)].

10. *Партс С.А., Тузиков С.А., Лесков С.В., Кузьмина Е.С., Афанасьев С.Г., Волков М.Ю.* Ближайшие и отдаленные результаты комбинированного лечения больных кардиальным раком желудка с использованием предоперационной лучевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2011; 2: 67–70. [*Parts S.A., Tuzikov S.A., Leskov S.V., Kuzmina E.S., Afanasyev S.G., Volkov M.Yu.* short-and long-term results of combined modality treatment with the use of preoperative radiation therapy for cardiac gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2011; 2: 67–70. (in Russian)].

11. *Алиев А.Р., Зейналов Р.С., Агаларов И.Ш.* Результаты хирургического лечения проксимального рака желудка. Современные технологии в медицине. 2011; 1: 92–94. [*Aliev A.R., Zeynalov R.S., Agalarov I.Sh.* Results of surgical treatment of proximal gastric cancer. Modern Technologies in Medicine. 2011; 1: 92–94. (in Russian)].

12. *Карачун, А.М., Синенченко Г.И., Роман Л.Д., Самсонов Д.В., Луфт А.В.* Результаты хирургического лечения местнораспространенного рака желудка. Вопросы онкологии. 2010; 56: 24–28. [*Karachun, A.M., Sinenchenko G.I., Roman L.D., Samsonov D.V., Luft A.V.* Results of surgical treatment of locally advanced gastric cancer. Problems in Oncology. 2010; 56: 24–28. (in Russian)].

13. *Азимов Р.Х.* Рак кардии. Выбор хирургической тактики. Хирургия. 2004; 8: 66–71. [*Azimov R.Kh.* Cancer of the cardia. The choice of surgical tactics. Surgery. 2004; 8: 66–71. (in Russian)].

14. *Хвастунов Р.А., Ненарокомов А.Ю., Мудрый А.Ю.* Выбор способа лечения дисфагии при кардиоэзофагеальном раке Паллиативная медицина и реабилитация. 2012; 3: 31–35. [*Khvastunov R.A., Nenarokomov A.Yu., Mudryi A.Yu.* Choosing a method for treating dysphagia in cardioesophageal cancer Palliative Medicine and Rehabilitation. 2012; 3: 31–35. (in Russian)].

15. *Сигал М.З., Агафонов А.А.* Операция резекции слизистой оболочки желудка-мукозэктомия. Экспериментальная хирургия и анестезиология. 1973; 3: 38–40. [*Sigal M.Z., Agafonov A.A.* Surgery for resection of the gastric mucosa – mucosectomy. Experimental Surgery and Anesthesiology. 1973; 3: 38–40. (in Russian)].

16. *Ахметзянов Ф.Ш., Ахметзянова Ф.Ф.* Принципы хирургического лечения местно-распространенного рака желудка. Поволжский онкологический вестник. 2015; 2: 26–41. [*Akhmetzyanov F.Sh., Akhmetzyanova F.F.* The principles of surgical treatment of locally advanced gastric cancer spread. Oncology Bulletin of the Volga region. 2015; 2: 26–41. (in Russian)].

17. *Ахметзянов Ф.Ш., Каулгуд Х.А., Ахметзянова Ф.Ф.* Ближайшие результаты комбинированных и расширенных гастрэктомий при раке проксимального отдела желудка. Поволжский онкологический вестник. 2017; 1(28): 11–15. [*Akhmetzyanov F.Sh., Kaulgud Kh.A., Akhmetzyanova F.F.* Short-term results of combined and extended gastrectomy in case of the proximal stomach cancer. Oncology Bulletin of the Volga region. 2017; 1(28): 11–15. (in Russian)].

Поступила/Received 20.09.2020
Принята в печать/Accepted 23.11.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (г. Казань, Россия). E-mail: akhmetzyanov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4516-1997.
Каулгуд Харшал Ашок, аспирант кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ; врач-онколог паллиативной службы и 11 онкологического отделения, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ (г. Казань, Россия).
Ахметзянова Фарида Фоатовна, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (г. Казань, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Каулгуд Харшал Ашок: сбор и обработка данных, обзор литературы.
Ахметзянова Фарида Фоатовна: сбор и обработка данных, написание черновика рукописи.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Foat Sh. Akhmetzyanov, MD, Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Kazan State Medical University; Republican clinical oncological dispensary of the Ministry of Health of the Tatarstan Republic (Kazan, Russia). E-mail: akhmetzyanov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4516-1997.
Ashok H. Kaulgud, MD, Postgraduate, Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Kazan State Medical University; oncologist, Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia).
Farida F. Akhmetzyanova, MD, Assistant of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Kazan State Medical University (Kazan, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Foat Sh. Akhmetzyanov: study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.
Ashok H. Kaulgud: data collection and analysis, literature review.
Farida F. Akhmetzyanova: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interest
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-91-98
УДК: 618.19-006.6-08-06:615.849.1

Для цитирования: *Карабут Р.Ю., Важенин А.В., Мозерова Е.Я., Сарычева М.М., Ложков А.А., Максимовская А.Ю., Тимохина Д.М.* Особенности лучевой токсичности при проведении лучевой терапии с трастузумабом. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 91–98. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-91-98
For citation: *Karabut R.Yu., Vazhenin A.V., Mozerova E.Ya., Sarycheva M.M., Lozhkov A.A., Maksimovskaya A.Yu., Timokhina D.M.* Radiation-induced toxicity in breast cancer patients treated with trastuzumab-based chemotherapy. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 91–98. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-91-98.

ОСОБЕННОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ТРАСТУЗУМАБОМ

Р.Ю. Карабут[1], А.В. Важенин[1,2], Е.Я. Мозерова[1,2], М.М. Сарычева[1,2], А.А. Ложков[1], А.Ю. Максимовская[1], Д.М. Тимохина[1]

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск, Россия[1]
Россия, 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42. E-mail: radmila_karabut@list.ru[1]
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Россия[2]
Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64[2]

Аннотация

Целью исследования являлись определение и анализ наиболее значимых факторов, влияющих на развитие явлений кардио-, пульмо- и кожной токсичности среди пациенток, получавших лучевую терапию одновременно с введением трастузумаба. **Материал и методы.** В исследование вошли 66 пациенток с гистологически верифицированной инвазивной карциномой молочной железы умеренной и низкой степени дифференцировки, которые с 2018 по 2019 г. в ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ получали лучевую терапию с одновременной таргетной терапией трастузумабом. Средний возраст составил 53,1 ± 4,2 года. У 52 % пациенток диагностирован местнораспространенный рак молочной железы (IIIA и IIIB стадии), у 36 % пациенток – IIA и IIB стадий. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у всех пациенток составила ≥50 %. Все пациентки получили неоадъювантную химиотерапию с включением антрациклинов и/или таксанов. Явления токсичности оценивались по шкале RTOG/EORTC для ранней лучевой токсичности. Гистограмма объема дозы (DVH) планов лучевой терапии соотносилась с критериями QUANTEC. **Результаты.** Лучевой пульмонит был зарегистрирован у 2 пациенток в сроки от 2 до 6 мес после окончания лучевой терапии. У 3 пациенток отмечалось снижение ФВ ЛЖ на 10 % от исходного значения, снижение ФВ на 20 % от исходного уровня не зарегистрировано. Удлинение интервала QT зафиксировано у 3 пациенток, что у 2 больных сопровождалось клиническими проявлениями. При оценке протоколов ЭХО-КГ после проведения лечения у 39 пациенток отсутствовали нарушения функции ЛЖ, умеренная диастолическая дисфункция (ДД ЛЖ) зарегистрирована у 27, выраженная ДД ЛЖ – у 1 пациентки. Превышение средней дозы на миокард присутствовало и слева, и справа. Клинически значимые аритмии, нестабильная стенокардия и другие проявления ишемической болезни сердца в большинстве случаев наблюдались у пациенток с левосторонней локализацией рака молочной железы. Значимыми факторами кардиотоксичности стали левосторонняя локализация процесса, предшествующая полихимиотерапии антрациклинами и/или таксанами, а также доза, полученная миокардом. Возникновение лучевого пульмонита оказалось не связанным с какими-либо факторами, для возникновения лучевого дерматита значимым фактором оказался индекс массы тела пациенток >30 кг/м^2. **Заключение.** Сочетание лучевой терапии и трастузумаба ассоциировано с приемлемым риском кардиотоксичности, при этом большое значение имеют мониторинг показателей сердечно-сосудистой системы в процессе лечения и диагностика ранних признаков кардиотоксичности.

Ключевые слова: лучевая терапия, трастузумаб, лучевые реакции, лучевой пульмонит, лучевой дерматит, кардиотоксичность.

Карабут Радмила Юрьевна, radmila_karabut@list.ru

RADIATION-INDUCED TOXICITY IN BREAST CANCER PATIENTS TREATED WITH TRASTUZUMAB-BASED CHEMOTHERAPY

R.Yu. Karabut[1], A.V. Vazhenin[1,2], E.Ya. Mozerova[1,2], M.M. Sarycheva[1,2], A.A. Lozhkov[1], A.Yu. Maksimovskaya[1], D.M. Timokhina[1]

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia[1]
42, Blukhera Street, 454087, Chelyabinsk, Russia. E-mail: radmila_karabut@list.ru[1]
South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia[2]
64, Vorovskogo Street, 454092, Chelyabinsk, Russia[2]

Abstract

The aim of the study was to determine and analyze the most significant risk factors for developing cardiac, pulmonary and skin toxicities among patients who received concurrent radiation therapy and chemotherapy with trastuzumab. **Material and Methods.** The study included 66 patients with histologically verified invasive intermediate or low-grade breast carcinoma, who received radiation therapy and chemotherapy with trastuzumab from 2018 to 2019. The average age of the patients was 53.1 ± 4.2 years. Locally advanced stage III A and III B breast cancer was the most common (52 %) followed by stage II A and II B cancer (36 %). The LVEF of all patients was ≥50 %. All patients received neoadjuvant chemotherapy with anthracyclines and/or taxanes. Radiation-induced side effects were assessed using the RTOG/EORTC scoring criteria. Dose-volume histogram (DVH) of radiotherapy planning was matched to the QUANTEC criteria. **Results.** Radiation-induced pulmonitis was observed in 2 patients within 2 to 6 months after the completion of radiation therapy. A 10 % reduction in LVEF was observed in 3 patients, while a 20 % decrease in EF was not found. Long QT syndrome was observed in 3 patients, and it was accompanied by clinical manifestations in 2 patients. When evaluating the ECHO-CG protocols after treatment, normal LV diastolic function was recorded in 39 patients, moderate diastolic dysfunction (LV DD) in 27, and 1 patient had severe LV DD. When assessing the dose received by the LV myocardium, the excess of the average dose to the myocardium was present both on the left and on the right. Only in 16 % of cases, left myocardial irradiation met criterion V 25. Clinically, arrhythmias, unstable angina pectoris, and other manifestations of coronary artery disease were mostly observed among patients with left-sided breast cancer. Significant factors for the development of cardiotoxicity were left-sided breast cancer, previous chemotherapy with anthracyclines and/or taxanes, as well as myocardial doses. The occurrence of radiation pulmonitis did not show an obvious relationship with any factor, while the body mass index (BMI) of >30 was a significant factor for the occurrence of radiation-induced skin damage. **Conclusion.** The combination of radiation therapy and trastuzumab was associated with an acceptable risk of cardiotoxicity. Monitoring of the cardiovascular system parameters during treatment and detection of early signs of cardiotoxicity were shown to be of great importance.

Key words: radiation therapy, trastuzumab, radiation reactions, radiation pulmonitis, radiation dermatitis, cardiotoxicity.

Введение

Среди пациенток с инвазивным раком молочной железы (РМЖ) около 30 % имеют HER-2-позитивный фенотип [1]. Опухоли молочной железы с гиперэкспрессией HER-2 характеризуются агрессивным течением [2]. Явления кожной токсичности при комбинации лучевой терапии (ЛТ) и трастузумаба не имеют клинических отличий в сравнении с кожными реакциями, возникающими при лучевой терапии [3]. При лучевой терапии описаны единичные клинические случаи пульмонита, в то время как при комбинированной терапии с добавлением к ЛТ трастузумаба литературных данных об этом лучевом осложнении критически мало. Вместе с тем явление кардиотоксичности хорошо изучено. Европейским обществом кардиологов (ЕОК), определены факторы риска кардиотоксичности [4] при лучевой терапии, к которым относятся суммарная очаговая доза на миокард >30–35 Гр, разовая очаговая доза >2 Гр, большой объем облучения миокарда, возраст во время облучения ≤30 лет, наличие других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (диабет, гипертензия, дислипидемия, ожирение, курение и др.). В крупном метаанализе [5], посвященном кардиотоксичности при лучевой терапии при РМЖ, по результатам анализа the surveillance, epidemiology, and results – реестра (SEER-реестра), включавшего 27 283 женщины, продемонстрировано увеличение риска возникновения ишемической болезни сердца от проведения лучевой терапии, а также выявлена значимая разница в 15-летней смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) между пациентками с левосторонним (13,1 %, 95 % доверительный интервал [ДИ]=11,6–14,6) и правосторонним (10,2 %, 95 % ДИ=8,9–11,5) раком мо-

лочной железы (p=0,02) [5, 6]. В 2015 г. A. Conway et al. в метаанализе, посвященном лучевой терапии медиастинального рака, установили, что уровень значимых коронарных событий увеличивается на 7,4 % на каждый дополнительный Грей на миокард, подведенный при дистанционной ЛТ [6].

Однако кардиотоксичность может быть обусловлена не только ЛТ, но и самостоятельной таргетной терапией трастузумабом [7]. Исходя из практических рекомендаций Российского общества клинической онкологии [8], определены факторы риска кардиальных осложнений при применении противоопухолевых препаратов, в том числе таргетных, к которым относятся: предшествующая/одновременная терапия антрациклинами, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <55 %, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, возраст >50 лет, индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м^2.

В метаанализе 2018 г., рассматривающем результаты лечения 12 000 пациенток, которым проводилась ЛТ одновременно с таргетной терапией, оценивался риск кардиотоксичности. Одногодичное применение трастузумаба по сравнению с более короткими режимами (6 мес и 9 нед) привело к улучшению показателей общей выживаемости и локорегионарного контроля в сравнении с более короткими режимами, однако при этом значимо увеличивался риск нежелательных кардиальных событий (p<0,001) [9]. Более того, сочетание коморбидности и введений трастузумаба сопровождалось увеличением риска кардиальных событий. По данным метаанализа 2015 г. [10], кардиотоксичность выше у курильщиков (5,3 %), больных с дислипидемией (3,9 %), с ИМТ ≥25 кг/м^2 (6,5 %), с диабетом (6,2 %), гипертонией (5,5 %), наличием в анамнезе сердечных заболеваний (19,1 %) в сравнении с пациентами без коморбидных факторов в анамнезе.

Изучением вопроса одновременного применения ЛТ и трастузумаба на биологическом уровне занималась группа китайских ученых, которые показали, что при такой комбинации в разы усиливается апоптоз *in vitro* во всех клеточных линиях рака молочной железы [11]. Сочетание лучевой терапии и трастузумаба *in vitro* анализировалось в исследования III фазы HERA (BIG 1-01), включавшем 35 102 женщины с HER-2-положительным ранним РМЖ, которые после первичного лечения (включая операцию, химиотерапию и лучевую терапию) получали трастузумаб в адъювантном режиме различной продолжительности: в течение года либо в течение 2 лет. Оказалось, что применение трастузумаба в течение 2 лет не улучшило показатели выживаемости по сравнению с 1-летним приемом. Частота ИБС при применении трастузумаба в течение года составила 122 (7,3 %) случая, тогда как при его приеме в течение 2 лет – 74 (4,4 %) [12].

Таким образом, рассматривая проблему токсичности ЛТ на фоне введения трастузумаба, необходимо отметить, что существуют определенные факторы риска каждого вида токсичности, обусловленные как отдельно лучевой терапией, так и таргетной терапией, а также комбинацией этих двух методов лечения. Вероятнее всего, при их сочетании реализуется эффект не просто суммации, а потенцирования в отношении риска каждого вида токсичности, а в особенности кардиотоксичности.

Целью исследования было определение и анализ наиболее значимых факторов, влияющих на развитие явлений кардио-, пульмо- и кожной токсичности среди пациенток, получавших лучевую терапию одновременно с введением трастузумаба.

Материал и методы

Ретроспективно оценены результаты лечения 66 пациенток с гистологически верифицированной инвазивной карциномой молочной железы, которым проведен послеоперационный курс лучевой терапии с одновременной таргетной терапией трастузумабом в период с 2018 по 2019 г. в ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ. Средний возраст пациенток составил 53,1 ± ± 4,2 года. Средний ИМТ – 24,81 ± 4,81 кг/м^2.

У 36 (54 %) пациенток опухоль молочной железы была расположена слева, у 30 (46 %) – справа (табл. 1). Люминальный HER-2-положительный фенотип первичной опухоли был у 35 (53 %), HER-2 положительный – нелюминальный фенотип у 31 (47 %) больных. Распределение по стадиям: РМЖ IIIA, IIIB, IIIC стадии – у 52 % пациенток, IIA и IIB стадии – у 36 %, IA и IB стадии – у 12 % больных.

Перед началом лечения у всех пациенток при помощи ЭХО-КГ была исследована ФВ ЛЖ, диастолическая дисфункция миокарда. Критерии включения в исследование: ФВ ЛЖ ≥50 %; отсутствие диастолической дисфункции либо с умеренной диастолической дисфункцией. Все пациентки были осмотрены терапевтом/кардиологом перед началом терапии, абсолютных противопоказаний к планируемому лечению не выявлено.

При изучении профиля коморбидности (табл. 2) установлено, что 68 % женщин имели один или несколько факторов в виде сопутствующих заболеваний со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной систем (ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), метаболический синдром либо ожирение, сахарный диабет, дислипидемия).

Все пациентки получили неоадъювантную химиотерапию с включением антрациклинов и/или таксанов (табл. 3). Конформная 3D лучевая терапия проводилась пучком фотонов на линейном ускорителе Electa Synergy с энергией 6 meV в традиционном режиме фракционирования до СОД 50 Гр в случае послеоперационного курса ЛТ, по показаниям (при наличии дополнительных факторов риска, таких как молодой возраст и проч.)

Таблица 1/Table 1

Характеристика пациенток, вошедших в исследование
Characteristics of patients included in the study

Характеристика пациенток/Characteristics of patients	Количество больных (n=66)/Number of patients (n=66)
Локализация процесса/Tumor location	
Правосторонняя/Right-sided	30 (46 %)
Левосторонняя/Left-sided	36 (54 %)
Фенотип опухоли/Tumor phenotype	
Люминальный HER-2-положительный/Luminal HER-2 positive	35 (53 %)
HER-2-положительный-нелюминальный/HER-2-positive-non-luminal	31 (47 %)
Стадия опухолевого процесса/Tumor stage	
IA	4 (6 %)
IB	5 (7 %)
IIA	5 (7 %)
IIB	18 (28 %)
IIIA	8 (12 %)
IIIB	14 (22 %)
IIIC	12 (18 %)
Курс ЛТ/Radiation therapy	
Предоперационный/Preoperative RT	7 (10 %)
Послеоперационный/Postoperative RT	59 (90 %)

Таблица 2/Table 2

Факторы коморбидности среди пациенток, получающих ЛТ+Т
Comorbidity factors among patients receiving RT+T

Сопутствующее заболевание/Concomitant disease	Количество пациенток (n=66)/Number of patients (n=66)
Сахарный диабет 2-го типа/Diabetes mellitus type 2	21 (31 %)
Ожирение 2-й степени/Class 2 obesity	24 (36 %)
ИБС/Ischemic heart disease	6 (9 %)
ХСН/Chronic heart failure	7 (10 %)

Таблица 3/Table 3

Режимы и препараты, входящие в состав неоадъювантной полихимиотерапии
Modes and drugs included in neoadjuvant polychemotherapy

Препарат/схема/Drug/scheme	Количество пациенток (n=66)/ Number of patients (n=66)%)
АС (доксорубицин + циклофосфамид)/AC (doxorubicin + cyclophosphamide)	51 (77 %)
Паклитаксел (4 введения)/Paclitaxel (4 injections)	12 (18 %)
Паклитаксел (12 введений)/Paclitaxel (12 injections)	33 (50 %)
Эпирубицин/Epirubicin	5 (7 %)
Доцетаксел/Docetaxel	4 (6 %)
Пертузумаб/Pertuzumab	2 (3 %)
Гормонотерапия/Hormone therapy	26 (39 %)

Таблица 4/Table 4

Оценка ФВ ЛЖ по данным ЭХО-КГ
Evaluation of LVEF according to ECHO-KG data

Параметр/ Parameter	Среднее значение ФВ ЛЖ до начала ЛТ + Т/ Mean LVEF before onset of RT +T	ФВ ЛЖ после окончания лечения ЛТ + Т/ LVEF after the completion of treatment with RT + T	Через 3 мес после проведенного лечения ЛТ + Т/ 3 months after the treatment with RT + T
LVEF	64,97 ± 2,18	61,35 ± 3,02	64,15 ± 1,98
Δ % LV	–	4,46 ± 1,39	0,62 ± 1,02

пациентки получали boost на ложе удаленной первичной опухоли до СОД 60–66 изоГр в зависимости от конкретной клинической ситуации. При предоперационном облучении СОД составляла 60–66 Гр. Режим введения трастузумаба (Т) во время лучевой терапии у всех пациенток был единым: нагрузочная доза – 8 мг/м^2, доза на каждое последующее введение – 6 мг/м^2 1 раз в 21 день с оценкой нежелательных явлений. При проведении ЛТ + Т 2 введение трастузумаба получили 48 пациенток, 3 введения – 16 пациенток, 4 введения – 2 пациентки.

Явления токсичности оценивались по шкале RTOG/EORTC для ранней лучевой токсичности. Расчет доза-объем (DVH) планов лучевой терапии соотносился с критериями QUANTEC.

Результаты

При лучевой терапии с одновременным введением трастузумаба лучевой дерматит I степени по шкале EORTIC/RTOG выявлен у 46, II степени (влажный эпителиит) – у 20 пациенток. Обращает на себя внимание тенденция к ассоциации дерматита II степени с увеличением ИМТ – среди женщин с ИМТ >25 кг/м^2 его частота была выше. Из 20 пациенток 14 имели ИМТ >25 кг/м^2. Дерматит III степени не наблюдался.

Лучевой пульмонит в проекции полей облучения на одноименной стороне зарегистрирован у 2 пациенток в сроки от 2 до 6 мес после ЛТ. При анализе средних доз на легкие ни у одной пациентки не было превышения в соответствии с критериями QUANTEC. По данным МСКТ органов грудной клетки в проекции полей облучения визуализировались патогмоничные признаки лучевого пульмонита, в том числе картина «матового стекла». Пациентки госпитализированы в терапевтический стационар по месту жительства, где получали специальное лечение, в том числе высокие дозы глюкокортикоидов с положительным эффектом.

При оценке кардиотоксичности мы исследовали несколько параметров: ФВ ЛЖ, интервал QTc и данные ЭХО-КГ для оценки диастолической дисфункции, а также дозы, полученные миокардом левого желудочка и клинические проявления ИБС. У 3 пациенток на фоне лечения отмечалось снижение ФВ ЛЖ на 10 % от исходного значения; снижения ФВ <54 % не наблюдалось. Вариабельность Δ % ФВ в большем среднем отклонении отмечалась после проведения лечения (табл. 4).

Нами был измерен скорректированный интервал QT по результатам ЭКГ. В соответствии с рекомендациями FDA удлиненным считается интервал QT, скорректированный по формуле Bazett, длительностью более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин, нормальным – менее 430 мс и 450 мс, пограничным – от 430 мс до 450 мс и от 450 мс до 470 мс соответственно. Удлинение интервала QT зафиксировано у 3 пациенток (до 480, 486 и 490 мс соответственно), у 2 пациенток (486 и 490 мс) изменение QTc сопровождалось клиническими проявлениями в виде нарушения ритма сердца по типу пароксизмальной наджелудочковой тахикардии III и IV градаций по Лаун, а также манифестом фибрилляции предсердий.

При оценке протоколов ЭХО-КГ после лечения нормальная диастолической функция ЛЖ зарегистрирована у 39 пациенток, умеренная диастолическая дисфункция (ДД ЛЖ) – у 27, выраженная ДД ЛЖ – у 1 больной. Следует отметить, что оценка диастолической дисфункции – это «инструментальный» синдром и он не всегда ассоциирован с развитием систолической сердечной недостаточности. Однако для развития диастолической сердечной недостаточности и концентрической гипертрофии миокарда ДД ЛЖ имеет важное значение.

Клинически аритмии, нестабильная стенокардия и другие проявления ИБС в большинстве случаев были представлены среди пациенток с левосторонней локализацией (n=7), тогда как при правостороннем РМЖ кардиотоксичность отмечена в 2 случаях (табл. 5). Следует отметить, что объем кардиотропной терапии в процессе лечения незначительно менялся: у больных, получивших

Таблица 5/Table 5

Клинические проявления у пациенток, получающих лучевую терапию одновременно с трастузумабом

Clinical manifestations in patients receiving radiation therapy concurrently with trastuzumab

Критерий/Criterion	Левосторонняя локализация РМЖ (n=36)/ Left-sided localization (n=36)	Правосторонняя локализация РМЖ (n=30)/ Right-sided localization (n=30)
Аритмия: любое нарушение ритма/ Arrhythmia: any disturbance in the rhythm	4 (11 %)	2 (6 %)
Ишемия: безболевая ишемия миокарда по данным ЭКГ/ Ischemia: painless myocardial ischemia as measured by ECG	2 (5,5 %)	-
Ишемия: острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия/ Ischemia: acute coronary syndrome, unstable angina	1 (2,7 %)	-

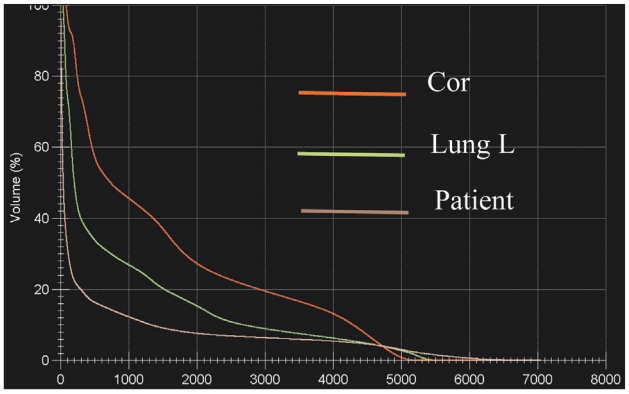


Рис. 1. DVH- гистограмма пациентки, с превышением критерия V25
Fig. 1. DVH-histogram exceeding V25 criterion

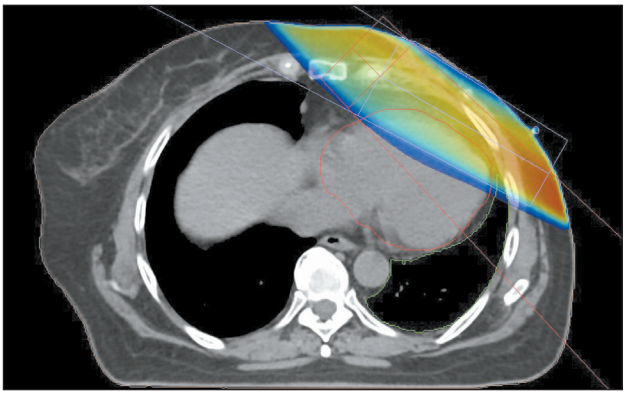


Рис. 2. Изображение тангенциальных полей у пациентки, с превышением критерия V25
Fig. 2. Image of tangential fields, exceeding the V25 criterion

базисную терапию ИБС и/или ХСН ингибиторами АПФ и бета-блокаторами, требовалась коррекция дозы препаратов либо присоединение третьего компонента (диуретика).

При анализе DVH планов лучевой терапии, оценив среднюю дозу на миокард и на легкое, можно заключить, что средняя доза на легкие не превышала критериев QUANTEC, в то время как превышение средней дозы на миокард присутствовало и слева, и справа. Только в 16 % случаев облучение миокарда слева соответствовало критерию V25. DVH-гистограмма пациентки с превышением критерия V25 представлена на рис. 1 и 2, остальные данные по распределению доза-объем – в табл. 6.

Обсуждение

В представленном исследовании уровень каждого из видов токсичности, возникшей в процессе и после лечения, оказался приемлемым: кожная токсичность в большинстве случаев представлена дерматитом I степени, лучевой пульмонит развился только в 2 случаях, а при ЛТ в сравнении с ЛТ + Т частота кумулятивных кардиальных эффектов оказалась сопоставимой с данными литературы. Значимых факторов для возникновения лучевого пульмонита не было выявлено. Среди значимых факторов, определяющих кожную токсичность, оказался ИМТ пациенток >30 кг/м^2. Для развития кардиотоксичности самыми значимыми факторами риска оказались левосторонняя локализация процесса, предшествующая полихимиотерапии антрациклинами и/или таксанами и доза, полученная миокардом. Проведение лучевой терапии одновременно с таргетной терапией при HER-2-позитивным РМЖ оправдано, однако особое внимание следует обращать на пациенток старше 70 лет с предшествующей терапией антрациклинами и/или таксанами, с наличием в анамнезе сердечной недостаточности, ИБС и с левосторонней локализацией процесса. Возможно, у данной категории пациенток наиболее оптимальным методом лечения является последовательное проведение ЛТ и адъювантной таргетной терапии.

Лучевая терапия в сочетании с таргетной терапией ассоциирована с высоким уровнем кардиальной токсичности, поэтому необходима ее профилактика, которая может включать: ограничение кумулятивной дозы антрациклинов в рекомендуемых пределах, отказ от одновременного назначения антрациклинов и трастузумаба, лечение сердечно-сосудистых заболеваний и коррекция модифицируемых факторов риска (ингибиторы-

Таблица 6/Table 6

Данные распределения доза-объем при оценке планов лучевой терапии, дозы на миокард и легкие с обеих сторон

Data of dose-volume distribution in the assessment of radiation therapy schedules, doses to the myocardium and lungs on both sides

Локализация/ Location	Средняя доза на миокард, Гр/ Average dose for myocardium, Gr	Соответствие критерию V25Гр <10 %/ Compliance with the criterion V25Gy <10 %	Средняя доза на легкие, Гр/ Average dose for lungs, Gy	Соответствие критерию V20 Гр ≤30 %/ Compliance with the criterion V20 Gy ≤30 %
Слева/ Left side	5,76 ± 3,78	+ (16%) – (84%)	4,2 ± 1,76	+
Справа/ Right side	1,6 ± 1,75	+	2,11 ± 0,89	+

АПФ, сартаны, бета-блокаторы), использование современных методик лучевой терапии, соблюдение требований QUANTEC, адекватное дозиметрическое планирование.

При анализе явлений лучевой токсичности мы столкнулись с рядом сложностей, особенно при оценке кардиотоксичности: возникла трудность в унификации пациентов по группам риска (предшествующая химиотерапия, ЛТ, таргетная терапия), как правило, за счет большого интервала между лучевой терапией и возникновением кардиотоксичности; при лучевой и таргетной терапии наблюдался комбинированный характер поражения миокарда (миокард, перикард, клапаны и др.), кроме того, часто отмечались бессимптомное течение радиоиндуцированной ИБС, диастолический характер кардиомиопатии с нормальной ФВ ЛЖ, снижение способности миокарда к ремодуляции. Продолжение исследований в данной области поможет лучше оценить механизмы и факторы токсичности, а также более четко сформулировать показания для отбора пациенток на лечение.

Заключение

Явления кожной и пульмонологической токсичности не являются лимитирующими факторами при сочетании лучевой и таргетной терапии. Ограничение кумулятивной дозы антрациклинов в рекомендуемых пределах, отказ от одновременного назначения антрациклинов и трастузумаба, использование современных методик лучевой терапии, соблюдение требований QUANTEC, адекватное дозиметрическое планирование позволяют минимизировать риск кардиотоксичности при лучевой терапии на фоне трастузумаба.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Рябчиков Д.А., Титов К.С., Воротников И.К.* Биологические особенности люминального В фенотипа рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2016; 4(20): 15–20. [*Ryabchikov D.A., Titov K.S., Vorotnikov I.K.* Biological features of the luminal B phenotype of breast cancer. Malignant Tumors. 2016; 4(20): 15–20. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2016-4-15-20.

2. *Cameron D.A.* Herceptin – from bedside to bench to clinic. EJC. 2009; 5: 372–374.

3. *Jacob J., Belin L., Gobillion A., Daveau-Bergerault C., Dendale R., Beuzeboc P., Campana F., Bollet M.A., Fourquet A., Kirova Y.M.* Prospective monocentric study of the toxicity and the efficacy of concurrent trastuzumab and radiotherapy. Cancer Radiother. 2013 Jun; 17(3): 183–90. doi: 10.1016/j.canrad.2012.12.006.

4. *Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M., Zamorano J.L., Aboyans V., Achenbach S., Agewall S., Badimon L., Barón-Esquivias G., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Carerj S., Dean V., Erol Ç., Fitzsimons D., Gaemperli O., Kirchhof P., Kolh P., Lancellotti P., Lip G.Y., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski .P, Roffi M., Torbicki A., Vaz Carneiro A., Windecker S.; Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2017 Jan; 19(1): 9–42. doi: 10.1002/ejhf.654.

5. *Giordano S.H., Kuo Y.F., Freeman J.L., Buchholz T.A., Hortobagyi G.N., Goodwin J.S.* Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2005; 97(6): 419–24. doi: 10.1093/jnci/dji067.

6. *Conway A., McCarthy A.L., Lawrence P., Clark R.A.* The prevention, detection and management of cancer treatment-induced cardiotoxicity: a meta-review. BMC Cancer. 2015 May 7; 15: 366. doi: 10.1186/s12885-015-1407-6.

7. *Yu A.F., Mukku R.B., Verma S., Liu J.E., Oeffinger K.C., Steingart R.M., Hudis C.A., Dang C.T.* Cardiac safety of non-anthracycline trastuzumab-based therapy for HER2-positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2017 Nov; 166(1): 241–247. doi: 10.1007/s10549-017-4362-x.

8. *Трушин А.Ю.* Трастузумаб-индуцированная кардиотоксичность – междисциплинарная проблема современной медицины. Международный научно-исследовательский журнал. 2019; 4(82): 118–123. [*Trushin A.Yu.* Trastuzumab-induced cardiotoxicity is an interdisciplinary problem of modern medicine. International Research Journal. 2019; 4(82): 118–123. (in Russian)].

9. *Mavroudis D., Saloustros E., Malamos N., Kakolyris S., Boukovinas I., Papakotoulas P., Kentepozidis N., Ziras N., Georgoulias V.; Breast Cancer Investigators of Hellenic Oncology Research Group (HORG), Athens, Greece.* Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Ann Oncol. 2015 Jul; 26(7): 1333–40. doi: 10.1093/annonc/mdv213.

10. *Mantarro S., Rossi M., Bonifazi M., D'Amico R., Blandizzi C., La Vecchia C., Negri E., Moja L.* Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. Intern Emerg Med. 2016 Feb; 11(1): 123–40. doi: 10.1007/s11739-015-1362-x.

11. *Liang K., Lu Y., Jin W., Ang K.K., Milas L., Fan Z.* Sensitization of breast cancer cells to radiation by trastuzumab. Mol Cancer Ther. 2003 Nov; 2(11): 1113–20.

12. *Cameron D., Piccart-Gebhart M.J., Gelber R.D., Procter M., Goldhirsch A., de Azambuja E., Castro G.Jr., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Al-Sakaff N., Lauer S., McFadden E., Leyland-Jones B., Bell R., Dowsett M., Jackisch C.; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team.* 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet. 2017 Mar 25; 389(10075): 1195–1205. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.

Поступила/Received 28.07.2020
Принята в печать/Accepted 04.09.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Карабут Радмила Юрьевна, врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-6651-8115.

Важенин Андрей Владимирович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»; главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-7912-9039.

Мозерова Екатерина Яковлевна, кандидат медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением общего профиля, ГБУЗ «Челябинский клинический областной центр онкологии и ядерной медицины»; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0001-5269-7450.

Сарычева Марина Михайловна, кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; ассистент кафедры онкологии,

лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» (г. Челябинск, Россия). SPIN-код: 6116-6776. ORCID: 0000-0002-0284-275X.
Ложков Алексей Александрович, врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0001-6385-807.
Максимовская Алена Юрьевна, врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-6333-0424.
Тимохина Дарья Михайловна, врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0001-5229-618X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Карабут Радмила Юрьевна: разработка концепции научной работы, сбор и анализ данных, составление черновика рукописи.
Важенин Андрей Владимирович: анализ полученных результатов, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Мозерова Екатерина Яковлевна: анализ полученных результатов, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Сарычева Марина Михайловна: анализ полученных результатов, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Ложков Алексей Александрович: анализ данных, статистическая обработка, составление черновика рукописи.
Максимовская Алена Юрьевна: анализ данных, статистическая обработка, составление черновика рукописи.
Тимохина Дарья Михайловна: сбор и обработка данных, составление черновика рукописи.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Radmila Yu. Karabut, MD, Radiotherapist, Radiotherapy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6651-8115.
Andrey V. Vazhenin, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head Physician of the Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine, Head of the Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy of the South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7912-9039.
Ekaterina Y. Mozerova, MD, Head of Radiotherapy Department, Chelyabinsk Clinical Regional Center for Oncology and Nuclear Medicine, assistant at the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Radiology and Radiotherapy of the South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5269-7450.
Marina M. Sarycheva, MD, Radiotherapist, Radiotherapy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine, assistant of the Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy of the South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0284-275X.
Aleksey A. Lozhkov, MD, Radiotherapist, Radiotherapy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0001-6385-807.
Alena Yu. Maksimovskaya, MD, Radiotherapist, Radiotherapy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6333-0424.
Daria M. Timokhina, MD, Radiotherapist, Radiotherapy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5229-618X.

AUTHOR CONTRIBUTION

Radmila Yu. Karabut: study conception, data collection, study analysis, drafting of the manuscript.
Andrey V. Vazhenin: study conception, drafting of the manuscript.
Ekaterina Y. Mozerova: study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.
Marina M. Sarycheva: study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.
Aleksey A. Lozhkov: data collection and analysis, statistical analysis, drafting of the manuscript.
Alena Yu. Maksimovskaya: data collection and analysis, statistical analysis, drafting of the manuscript.
Daria M. Timokhina: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interest
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-99-107
УДК: 618.19-006.6-07

Для цитирования: *Айнакулова А.С., Кайдарова Д.Р., Жолдыбай Ж.Ж., Иноземцева Н.И., Габдуллина М.О., Карибаев И.М.* Возможности современных лучевых методов дополнительной визуализации молочных желез в скрининге рака молочной железы: обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 99–107. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-99-107

For citation: *Ainakulova A.S., Kaidarova D.R., Zholdybai Zh.Zh., Inozemtseva N.I., Gabdullina M.O., Karibaev I.M.* Role of modern imaging techniques in additional vizualisation of breast cancer: literature review. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 99–107. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-99-107

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ В СКРИНИНГЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.С. Айнакулова[1,2], Д.Р. Кайдарова[1,2], Ж.Ж. Жолдыбай[1,2], Н.И. Иноземцева[1,2], М.О. Габдуллина[1], И.М. Карибаев[1]

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, г. Алматы, Казахстан[1]
Казахстан, 050000, г. Алматы, пр. Абая, 91. E-mail: kydyralievamadina28@gmail.com[1]
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан[2]
Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Толе би, 94[2]

Аннотация

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения во всем мире. Несмотря на успехи в его лечении, ранняя диагностика РМЖ ограничена возможностями скрининговой маммографии и зачастую требует дополнительной визуализации молочных желез. **Цель исследования** – обобщение и анализ имеющихся данных о современных лучевых методах дополнительной визуализации молочных желез, применяемых для усовершенствования скрининга РМЖ. **Материал и методы.** В обзор включены данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализов об эффективности лучевых методов визуализации молочных желез в ранней диагностике РМЖ, опубликованные за последние 7 лет. Поиск производился в системах Pubmed, Web of Science, Scopus, The Cochrane Library. Всего было найдено 100 литературных источников, посвященных анализу эффективности лучевых методов в скрининге РМЖ, из которых 51 использован в представленном обзоре. **Результаты.** Скрининг РМЖ с применением различных методов визуализации в мире проводится более 30 лет, и за последние 10 лет достигнут значительный прогресс в усовершенствовании рентгенологических, ультразвуковых и магнитно-резонансных технологий в ранней диагностике РМЖ. На данный момент перед организаторами здравоохранения стоит вопрос выбора вектора усовершенствования программы скрининга РМЖ путем внедрения цифрового томосинтеза, контрастной спектральной маммографии или ускоренной МРТ. Согласно текущим результатам анализа данных литературы, наиболее высокой чувствительностью обладают контрастная спектральная маммография и ускоренная МРТ, но исследования чувствительности, специфичности, положительного и отрицательного прогностических значений (PPV, NPV) продолжаются. **Заключение.** Представленные данные подтверждают актуальность поиска вектора усовершенствования программы скрининга РМЖ, для чего требуется еще больше многоцентровых проспективных исследований с целью определения оптимального метода улучшения программы скрининга РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, скрининг, ранняя диагностика, цифровая маммография, томосинтез, контрастная спектральная маммография, МРТ молочных желез.

Айнакулова Акмарал Сериковна, kydyralievamadina28@gmail.com

ROLE OF MODERN IMAGING TECHNIQUES IN ADDITIONAL VIZUALISATION OF BREAST CANCER: LITERATURE REVIEW

A.S. Ainakulova[1,2], D.R. Kaidarova[1,2], Zh.Zh. Zholdybai[1,2], N.I. Inozemtseva[1,2], M.O. Gabdullina[1], I.M. Karibaev[1]

Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Kazakhstan[1]
91, Abai Ave., 050000, Almaty, Kazakhstan. E-mail: kydyralievamadina28@gmail.com[1]
S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan[2]
94A, Tole bi str., 050012, Almaty, Kazakhstan[2]

Abstract

Background. Breast cancer is the most common cancer in women worldwide**.** Despite advances in treatment of breast cancer, early-stage breast cancer detection is limited by screening mammography and often requires additional breast imaging. **The purpose of the study** was to analyze available data on modern imaging techniques of additional breast visualization used for improving breast cancer screening. **Material and Methods.** The review includes data from randomized controlled trials and meta-analyzes on the effectiveness of breast imaging techniques for early-stage breast cancer detection. The search was carried out in Pubmed, Web of Science, Scopus and Cochrane Library databases. Out of 100 publications published over the past 7 years, 51 were included in the presented review. **Results.** Breast cancer screening using various imaging techniques has been carried out in the world for more than 30 years, and over the past 10 years significant progress has been made in improving X-ray, ultrasound and magnetic resonance technologies in the early breast cancer detection. At present, healthcare organizers are faced with the question of choosing a vector for improving the breast cancer screening program by introducing digital tomosynthesis, contrast spectral mammography, or accelerated MRI. According to the current results of the analysis of literature data, contrast spectral mammography and accelerated MRI have the highest sensitivity, but studies of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (PPV, NPV) are ongoing. **Conclusion.** The data presented in the review confirm the necessity for finding the vector for improving the breast cancer screening program using multicenter prospective trials.

Key words: breast cancer, screening, early diagnosis, digital mammography, tomosynthesis, contrast spectral mammography, breast MRI.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – ведущая причина смертности от рака среди женщин по всему миру. Благодаря широкому распространению современных методов лечения отмечается улучшение показателей выживаемости среди женщин с данным диагнозом. Несмотря на существенные успехи в лечении пациенток, ранняя диагностика этого заболевания остается серьезной проблемой.

В большинстве стран с целью ранней диагностики РМЖ разработаны скрининговые программы. Чаще всего в качестве методов обследования в программе скрининга РМЖ используются: клиническое обследование молочных желез и цифровая маммография (ЦМ). Результаты многочисленных рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о снижении смертности благодаря скрининговой маммографии на 30 % [1]. Однако в настоящее время в медицинском сообществе обсуждаются способы повышения эффективности маммографического скрининга [2], так как маммография имеет свои ограничения: чувствительность метода значительно снижается у женщин с высокой плотностью молочных желез – до 50 % от исходных 79–85 % у женщин с жировой плотностью молочных желез [3, 4]. Около 20 % женщин после ЦМ требуется дополнительная визуализация молочных желез [5] и биопсия, которая обладает низкой PPV (28,6 %), что, в свою очередь, приводит к повышенной лучевой нагрузке на организм женщины, высокому уровню тревожности пациенток и экономическим потерям для государства [6].

Эти ограничения часто становятся причиной игнорирования скрининга женщинами, что снижает эффективность всей программы [7, 8]. Главными требованиями к современной программе скрининга РМЖ являются высокая чувствительность и специфичность с высокой PPV, а также безопасность и широкая доступность программы.

Цель исследования – обобщение и анализ имеющихся данных о современных лучевых методах дополнительной визуализации молочных желез, применяемых для усовершенствования скрининга РМЖ.

Применение ультразвуковых методов визуализации молочных желез в скрининге РМЖ

Наиболее часто используемым дополнительным методом визуализации молочных желез в программе скрининга РМЖ является ультразвуковое

исследование (УЗИ). На первое место выступает этот метод у женщин с типом плотности молочных желез C-D [9, 10]. Это относительно недорогой, безопасный и широкодоступный метод. Чувствительность изолированного УЗИ в ранней диагностике РМЖ соответствует чувствительности цифровой маммографии [11].

В Американском колледже радиологов (ACR) проведено проспективное исследование, в которое включены 2637 женщин с высокой плотностью молочных желез, имевших нормальные результаты маммографии и, как минимум, один фактор риска развития РМЖ. По результатам УЗИ молочных желез биопсия была рекомендована 8 % женщин, из которых у 7,4 % гистологически подтвержден злокачественный процесс [12].

N. Ohuchi et al. в ходе рандомизированного контролируемого исследования (J-START) обследовали 72 998 женщин в возрасте от 40 до 49 лет. Установлено, что использование УЗИ в комплексе с ЦМ приводит к повышению чувствительности скрининговой программы, в то же время отмечается снижение показателей специфичности [13], что приводит к большему числу биопсий [14].

W.H. Kim et al. сравнили ультразвуковой метод визуализации молочных желез с цифровым томосинтезом (ЦТ) у 698 женщин с высокой плотностью молочных желез. Результаты исследования продемонстрировали, что УЗИ эффективнее, чем ЦТ, при исследовании женщин из группы высокого риска развития РМЖ [15]. A. Tagliafico et al. опубликовали промежуточные результаты текущего проспективного исследования (ASTOUND), в котором также проводилось сравнение этих двух методов визуализации молочных желез. Общее количество участников – 3231 человек, критериями включения в исследование были: плотные молочные железы и негативные результаты скрининговой маммографии. При УЗИ диагностировано 23 случая РМЖ, в то время как с помощью ЦТ выявлен 1 случай РМЖ. Таким образом, эффективность УЗИ на фоне плотных молочных желез в сравнении с ЦТ составила 7,1 на 1000 женщин против 4,0 на 1000 соответственно [16].

Рентгенологические методы визуализации молочных желез в скрининге РМЖ. Цифровой томосинтез молочных желез в скрининге РМЖ

В последние два десятилетия с целью улучшения эффективности выявления РМЖ и персонализации лечения активно разрабатываются специальные рентгенологические технологии. Наиболее современной является ЦТ молочных желез. В США в 2011 г. метод был одобрен FDA для использования в качестве диагностического метода, а в 2016 г. – в качестве скринингового метода исследования [17].

ЦТ, подобно компьютерной томографии, производит серию низкодозированных снимков молочной железы в различных проекциях с помощью вращающейся рентгеновской трубки. Затем изображения реконструируются с помощью специального программного обеспечения. Главным преимуществом ЦТ является устранение эффекта суперимпозиции ткани молочных желез, в результате чего улучшается визуализация всех структурных элементов, что позволяет дифференцировать нарушение архитектоники от объемных изменений и обнаруживать образования, не всегда видимые на маммограммах.

Важным преимуществом ЦТ является значительное уменьшение повторных исследований. E. McDonald et al. обследовали 25 000 женщин, из них 20,5 % после маммографии были приглашены на повторное исследование, в то время как после ЦТ повторное исследование потребовалось в 16,0 % случаев [18].

По данным проспективного исследования, проведенного P. Skaane et al., с участием 13 000 женщин, при использовании ЦТ выявляемость РМЖ составила 8,0 на 1000 обследованных, в то время как при использовании ЦМ эффективность выявления РМЖ равнялась 6,1 на 1000. Кроме того, отмечалось уменьшение числа ложноотрицательных результатов на 15 % [19]. В многоцентровом ретроспективном исследовании, наряду со значительным снижением повторных исследований, также показана аналогичная эффективность метода: частота обнаружения РМЖ с 4,2 на 1000 выросла до 5,4 на 1000 исследований [20]. Исключение составили 10 % женщин с плотностью молочных желез типа D [15].

В США ЦТ все чаще выступает в качестве основного метода скрининговой программы РМЖ благодаря высокой эффективности и снижению повторных исследований. Его ограничениями являются высокая себестоимость, времязатратность для врача, потребность в облачном хранилище данных и высокая лучевая нагрузка для пациента. К важным недостаткам ЦТ относится низкая эффективность выявления РМЖ у женщин с высокой плотностью молочных желез [21].

Рентгенологические методы визуализации молочных желез в скрининге РМЖ. Контрастная спектральная маммография (КСМ) в скрининге РМЖ

Контрастная спектральная маммография – рентгенологический метод визуализации молочных желез с болюсным введением йодсодержащего контрастного вещества, позволяющий обнаружить гиперваскулярные очаги в молочных железах, ассоциированные с РМЖ. Техника проведения КСМ включает в себя внутривенное введение йодсодержащего контрастного вещества из расчета 1,2–1,5 мл/кг. Экспозиция производится через 2,5–3 мин после введения контраста. В течение 5 мин производится серия снимков в стандартных

краниокаудальных и медиолатеральных косых проекциях, с получением изображений низкой энергии, которые являются эквивалентом обычной маммограммы и изображений высокой энергии. Затем происходит автоматическая генерация двух типов изображения в единое изображение, которое отображает распределение контрастного вещества и васкуляризацию структурных элементов молочной железы [22–24]. Важной опцией для дифференциальной диагностики заболеваний молочных желез является возможность произвести отсроченные снимки, так как контрастное вещество сохраняется в ткани молочной железы до 10 мин.

По причине превосходства КСМ над цифровой маммографией (ЦМ) она используется в целях диагностики РМЖ у пациенток с клиническими симптомами злокачественного заболевания или неоднозначными результатами скрининговой маммографии. В 2014 г. опубликованы результаты клинического исследования с участием 113 женщин с неоднозначными результатами скрининговой маммографии. Метод КСМ показал 100 % чувствительность в выявлении РМЖ в сравнении с ЦМ, чувствительность которой составила 96,9 % [25]. В ходе ретроспективного анализа эффективности КСМ было проанализировано 426 историй болезни пациенток с РМЖ и 218 пациенток с доброкачественными образованиями молочных желез, подвергнутых КСМ. Результаты продемонстрировали высокую чувствительность КСМ в обеих группах. 85 % доброкачественных и 93 % злокачественных образований визуализировались на рекомбинантных изображениях, в то время как на маммограммах было выявлено 74,3 % доброкачественных и 89,6 % злокачественных образований [26].

Многие исследователи отметили значительные преимущества КСМ для исследования молочных желез высокой и очень высокой плотности. В многоцентровом клиническом исследовании метода КСМ у 70 женщин с плотными молочными железами и подозрительными изменениями на маммограммах F. Diekmann et al. выявили улучшение показателей чувствительности с 35 до 59 % [27]. Y. Cheung et al. проспективно сравнивали методы КСМ и ЦМ у 89 женщин со 100 различными установленными поражениями на фоне плотных молочных желез. Отмечено повышение чувствительности с 71,5 до 92,7 %, специфичности – с 51,8 до 67,9 % [28]. J. Sung et al. сравнивали КСМ и УЗИ в скрининговой программе РМЖ. Среди 250 пациенток со средним риском развития РМЖ было обнаружено 5 случаев РМЖ: один выявлен при помощи ЦМ, два – при помощи УЗИ, в то время как КСМ показала 100 % выявляемость [29], что говорит о высокой чувствительности метода. E. Klang et al. представили итоги ретроспективного сравнения КСМ и УЗИ: чувствительность КСМ была более чем в 2 раза выше (97 % против 40 %); показатели специфичности для КСМ составили 92 %, для УЗИ молочных желез – 8 % [30].

Учитывая высокую эффективность КСМ в диагностике РМЖ, было предложено включить этот метод в скрининговую программу РМЖ для пациенток высокого риска, имеющих противопоказания к ежегодной МРТ. Однако часть медицинского сообщества выступила против, аргументируя это часто развивающимися аллергическими реакциями на введение контрастного вещества. Поэтому предложенный алгоритм диагностики используется преимущественно в рамках исследовательских работ.

M. Jochelson et al. сравнивали диагностические возможности СМ, ЦМ и МРТ у 52 женщин с установленным диагнозом РМЖ. Эффективность методов составила 96, 81 и 96 % соответственно [31]. E. Fallenberg et al. провели похожее исследование этих диагностических методов среди 80 женщин с РМЖ в возрасте от 28 до 79 лет. ЦМ и КСМ были доступны во всех случаях, в отличие от МРТ: две участницы страдали клаустрофобией и имели противопоказания к ее проведению. Чувствительность КСМ составила 100 %, МРТ и ЦМ – 97,4 и 82,5 % соответственно [32].

Первое крупное проспективное исследование, сравнивающее применение КСМ, ЦМ и МРТ в скрининговой программе РМЖ, было проведено M. Jochelson et al. Было отобрано 307 женщин с высоким риском развития РМЖ, которые были обследованы с помощью КСМ и МРТ с интервалом в 30 дней. На изображениях низкой энергии (ЦМ) узловых образований ни в одном случае выявлено не было. С помощью МРТ и КСМ диагностировано 2 инвазивных дольковых рака. У одной пациентки по данным МРТ имелась зона повышенной гиперваскуляризации менее 1 см, которая не визуализировалась на КСМ. Спустя 9 мес на этом месте при КСМ был обнаружен протоковый рак *in situ* с новым инвазивным раком в контралатеральной железе. В период однолетнего наблюдения случаев интервального РМЖ не было выявлено, но 2 новых случая РМЖ зарегистрированы по результатам скрининга. Таким образом, специфичность КСМ оказалась не хуже специфичности МРТ молочных желез [33].

После публикации результатов этого исследования КСМ стала широко использоваться у женщин с высоким риском развития РМЖ, который коррелировал с семейным анамнезом; с плотностью молочных желез типа D; с предраковыми заболеваниями молочных желез; а также у пациенток, которым рекомендовано ежегодное МРТ, но страдающих тяжелой степенью клаустрофобии, аллергическими реакциями на гадолиний или имеющих металлические объекты в организме. Также растет число женщин, обеспокоенных отложениями гадолиния в головном мозге, в связи с чем они отдают предпочтение КСМ [34].

В 2017 г. на заседании Сообщества радиологов Северной Америки (RSNA) J. Sumkin et al.

представили результаты сравнения МРТ, КСМ и радионуклидных методов визуализации молочных желез. В исследовании приняли участие 79 женщин с РМЖ. Метод МРТ продемонстрировал большую чувствительность, чем КСМ, хотя имел значительно большее число ложноположительных результатов [35]. Следует отметить, что радионуклидные методы визуализации молочных желез не рекомендуются к применению Американским колледжем радиологии (ACR) ввиду высокой суммарной дозы ионизирующего излучения [36].

J. Sung et al. ретроспективно проанализировали эффективность скрининговой КСМ у 904 женщин. Большая часть участниц имели высокую плотность молочных желез (77 %) и практически каждая (90 %) – другие факторы риска, такие как отягощенный семейный анамнез или РМЖ в личном анамнезе. Среди них было обнаружено 14 случаев РМЖ, а частота выявления составила 15/1000 обследованных женщин, 43 % случаев диагностированы только благодаря КСМ [29].

C. Chou et al. провели сравнение методов визуализации молочных желез с контрастированием, основанных на выявлении гиперваскулярных очагов (МРТ, КСМ и ЦТ с контрастированием). В исследовании приняли участие 185 женщин с различными поражениями молочных желез категории оценок BI-RADS 4 и BI-RADS 5. В этой популяции насчитывалось 81 злокачественное новообразование и 144 доброкачественных образования. Результаты были следующими: МРТ, КСМ и ЦТ с контрастированием показали более высокую чувствительность, чем нативные изображения ЦМ и ЦТ. Не обнаружено существенной разницы между эффективностью МРТ молочных желез и КСМ [37]. Кроме того, КСМ и МРТ молочных желез обладают равной чувствительностью при оценке подозрительных микрокальцинатов [38].

Преимуществом КСМ является хорошая переносимость, все 49 опрошенных женщин отметили комфортность, быстроту и бесшумность КСМ по сравнению с МРТ [39]. В проспективном скрининговом исследовании 79 % женщин предпочитали КСМ, если были предупреждены об одинаковой чувствительности двух методов [40].

К недостаткам КСМ относится достаточно высокое ионизирующее излучение в сравнении с другими методами визуализации молочных желез: в зависимости от объема железистой ткани и технических характеристик аппарата диапазон дополнительной лучевой нагрузки может варьироваться от 20 до 80 % [41, 42]. Следует отметить, что эти значения укладываются в нормы стандартов безопасности и качества маммографии. Существует несколько ограничений для использования КСМ, самым значительным из них является возможность развития аллергической реакции на введение контрастного вещества. По данным M. Jochelson et al., у 1,3 % пациенток наблюдались умеренные аллергические реакции [33]. I. Houben et al. сообщили о 5 (0,6 %) случаях развития незначительных аллергических реакций при выполнении 839 КСМ [43]. Важным методом профилактики аллергических реакций является тщательный сбор анамнеза. Почечная недостаточность у женщин пожилого возраста, у больных сахарным диабетом, миеломной болезнью или другими заболеваниями почек, также является ограничением для проведения КСМ и требует оценки функционального состояния почек перед исследованием.

МРТ молочных желез в скрининге РМЖ

МРТ молочных желез считается наиболее чувствительным методом (97 %) для диагностики РМЖ. Метод позволяет выявлять ранние формы РМЖ еще до формирования самого узла. Несмотря на высокую чувствительность МРТ, ее специфичность не выше, чем при ЦМ. В клиническом обзоре 18 064 скрининговых МР-томограмм и 7519 маммограмм женщин с высоким риском развития РМЖ выявлено, что раковые узлы, выявленные с помощью МРТ, относились к категории инвазивных, в то время как выявленные с помощью маммографии гистологически чаще соответствовали протоковому раку *in situ* [44].

В 2007 г. Американским онкологическим сообществом (ACS) предложен клинический протокол ежегодного МРТ-скрининга РМЖ для женщин из группы высокого риска. Однако не все подозрительные изменения, выявленные на МРТ, имели злокачественную природу [45]. Тем не менее применение ежегодного МРТ-скрининга РМЖ способствовало улучшению показателей выживаемости у носителей генетических мутаций [46, 47]. Ввиду высокой себестоимости метода, его времязатратности и недоступности для целевой группы в последние годы разрабатываются новые технологии МРТ.

Ускоренная МРТ – метод, предложенный для снижения себестоимости и времязатратности исследования за счет сокращения количества выполненных последовательностей сканирования: T1; T2-STIR и DWI. Эта методика впервые была использована C. Kuhl et al., которые в проспективном исследовании провели оценку эффективности скрининговой МРТ в трех последовательностях сканирования, что занимало 3 мин вместо 17 мин при стандартной процедуре. Выполнено 606 ускоренных МРТ у 443 женщин с промежуточным или повышенным риском развития РМЖ. Предварительное чтение изображений врачами заняло 28 с, чувствительность метода составила 100 %, специфичность – 94,3 %. Для чтения изображений одной последовательности потребовалось 2,8 с, чувствительность при этом составила 90,9 % при отрицательном прогностическом значении, равном 99,8 % [48]. При ретроспективном анализе 100 историй болезни пациенток с РМЖ, которым

проводилась ускоренная МРТ, более 95 % узлов визуализировались на Т1 изображениях. Чувствительность ускоренной МРТ составила 100 % в тех случаях, когда имелись предыдущие исследования и анамнез заболевания [49]. Не выявлено разницы в эффективности выявления РМЖ между ускоренной и обычной МРТ у 568 женщин, при сокращении времени сканирования на 18,8 мин и интерпретации изображений – на 4,9 мин [50]. Ускоренная МРТ не уступает по эффективности полноценной МРТ молочных желез [51].

Заключение

Цифровой томосинтез и контрастная спектральная маммография – это усовершенствованные рентгенологические методы визуализации молочных желез, принципиально отличающиеся друг от друга. ЦТ основан на получении серии снимков под различным углом наклона рентгеновской трубки с последующим преобразованием их в трехмерное цифровое изображение, что позволяет минимизировать влияние окружающих тканей молочной железы. К существенным недостаткам ЦТ относится невысокая чувствительность метода при исследовании молочных желез высокой плотности, высокая себестоимость и высокое ионизирующее излучение.

Контрастная спектральная маммография основана на выявлении очагов гиперваскуляризации, подобно МРТ. Предварительные результаты использования КСМ в скрининге РМЖ указывают на перспективность метода. Основным преимуществом КСМ является высокая чувствительность и специфичность метода, последняя выше, чем при МРТ. Еще одним достоинством КСМ считается относительно низкая стоимость метода. Однако относительно высокий риск аллергических реакций на введение йодсодержащего контрастного вещества и повышенное ионизирующее излучение представляют собой основные ограничения метода.

МРТ считается золотым стандартом в диагностике РМЖ, однако, несмотря на все преимущества, внедрение ускоренной МРТ в программу скрининга РМЖ является трудной задачей с учетом низкой доступности, ограничений метода (клаустрафобия, наличие металлических объектов в организме), отложения гадолиния в тканях и высокой себестоимости.

Таким образом, КСМ и МРТ обладают одинаково высокой чувствительностью. По специфичности из трех методов визуализации молочных желез лидирующую позицию занимает КСМ. Однако требуются дальнейшие многоцентровые проспективные исследования для определения оптимального метода для улучшения программы скрининга РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Siu A.L.; U.S. Preventive Services Task Force.* Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2016 Feb 16; 164(4): 279–96. doi: 10.7326/M15-2886.

2. *Oeffinger K.C., Fontham E.T., Etzioni R., Herzig A., Michaelson J.S., Shih Y.C., Walter L.C., Church T.R., Flowers C.R., LaMonte S.J., Wolf A.M., DeSantis C., Lortet-Tieulent J., Andrews K., Manassaram-Baptiste D., Saslow D., Smith R.A., Brawley O.W., Wender R.; American Cancer Society.* Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. JAMA. 2015 Oct 20; 314(15): 1599–614. doi: 10.1001/jama.2015.12783.

3. *Weigel S., Heindel W., Heidrich J., Hense H.W., Heidinger O.* Digital mammography screening: sensitivity of the programme dependent on breast density. Eur Radiol. 2017; 27(7): 2744–51. doi: 10.1007/s00330-016-4636-4.

4. *Vourtsis A., Berg W.A.* Breast density implications and supplemental screening. Eur Radiol. 2019; 29(4): 1762–1777. doi: 10.1007/s00330-018-5668-8.

5. *Lehman C.D., Arao R.F., Sprague B.L., Lee J.M., Buist D.S., Kerlikowske K., Henderson L.M., Onega T., Tosteson A.N., Rauscher G.H., Miglioretti D.L.* National Performance Benchmarks for Modern Screening Digital Mammography: Update from the Breast Cancer Surveillance Consortium. Radiology. 2017 Apr; 283(1): 49–58. doi: 10.1148/radiol.2016161174.

6. *McDonald E.S., McCarthy A.M., Akhtar A.L., Synnestvedt M.B., Schnall M., Conant E.F.* Baseline Screening Mammography: Performance of Full-Field Digital Mammography Versus Digital Breast Tomosynthesis. Am J Roentgenol. 2015 Nov; 205(5): 1143–8. doi: 10.2214/AJR.15.14406.

7. *Niell B.L., Freer P.E., Weinfurtner R.J., Arleo E.K., Drukteinis J.S.* Screening for Breast Cancer. Radiol Clin North Am. 2017 Nov; 55(6): 1145–1162. doi: 10.1016/j.rcl.2017.06.004.

8. *Bonneux L.* Advantages and disadvantages of breast cancer screening: time for evidence-based information. Ned Tijdschr Geneeskd. 2009; 153: A887.

9. *Shen S., Zhou Y., Xu Y., Zhang B., Duan X., Huang R., Li B., Shi Y., Shao Z., Liao H., Jiang J., Shen N., Zhang J., Yu C., Jiang H., Li S., Han S., Ma J., Sun Q.* A multi-centre randomised trial comparing ultrasound *vs* mammography for screening breast cancer in high-risk Chinese women. Br J Cancer. 2015 Mar 17; 112(6): 998–1004. doi: 10.1038/bjc.2015.33.

10. *Rebolj M., Assi V., Brentnall A., Parmar D., Duffy S.W.* Addition of ultrasound to mammography in the case of dense breast tissue: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2018 ; 118(12): 1559–70. doi: 10.1038/s41416-018-0080-3.

11. *Berg W.A., Bandos A.I., Mendelson E.B., Lehrer D., Jong R.A., Pisano E.D.* Ultrasound as the Primary Screening Test for Breast Cancer: Analysis From ACRIN 6666. J Natl Cancer Inst. 2015 Dec 28; 108(4): djv367. doi: 10.1093/jnci/djv367.

12. *Weigert J.M.* The Connecticut Experiment; The Third Installment: 4 Years of Screening Women with Dense Breasts with Bilateral Ultrasound. Breast J. 2017 Jan; 23(1): 34–39. doi: 10.1111/tbj.12678.

13. *Ohuchi N., Suzuki A., Sobue T., Kawai M., Yamamoto S., Zheng Y.F., Shiono Y.N., Saito H., Kuriyama S., Tohno E., Endo T., Fukao A., Tsuji I., Yamaguchi T., Ohashi Y., Fukuda M., Ishida T.; J-START investigator groups.* Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. Lancet. 2016 Jan 23; 387(10016): 341–348. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00774-6.

14. *Health Quality Ontario.* Ultrasound as an Adjunct to Mammography for Breast Cancer Screening: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser. 2016 Jul 1; 16(15): 1–71.

15. *Kim W.H., Chang J.M., Lee J., Chu A.J., Seo M., Gweon H.M., Koo H.R., Lee S.H., Cho N., Bae M.S., Shin S.U., Song S.E., Moon W.K.* Diagnostic performance of tomosynthesis and breast ultrasonography in women with dense breasts: a prospective comparison study. Breast Cancer Res Treat. 2017 Feb; 162(1): 85–94. doi: 10.1007/s10549-017-4105-z.

16. *Tagliafico A.S., Calabrese M., Mariscotti G., Durando M., Tosto S., Monetti F., Airaldi S., Bignotti B., Nori J., Bagni A., Signori A., Sormani M.P., Houssami N.* Adjunct Screening With Tomosynthesis or Ultrasound in Women With Mammography-Negative Dense Breasts: Interim Report of a Prospective Comparative Trial. J Clin Oncol. 2016 Jun 1; 34(16): 1882–1888. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4147.

17. *US Food* and Drug Administration, Department of Health and Human Services Digital Accreditation [Internet]. URL: https://www.fda.gov/Radiation-EmittingProducts/MammographyQualityStandardsActandProgram/FacilityCertificationandInspection/ucm114148.htm (cited 26 December 2017).

18. *Rafferty E.A., Park J.M., Philpotts L.E., Poplack S.P., Sumkin J.H., Halpern E.F., Niklason L.T.* Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with

digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. Radiology. 2013 Jan; 266(1): 104–13. doi: 10.1148/radiol.12120674.

19. *Skaane P., Bandos A.I., Gullien R., Eben E.B., Ekseth U., Haakenaasen U., Izadi M., Jebsen I.N., Jahr G., Krager M., Niklason L.T., Hofvind S., Gur D.* Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. Radiology. 2013 Apr; 267(1): 47–56. doi: 10.1148/radiol.12121373.

20. *Friedewald S.M., Rafferty E.A., Rose S.L., Durand M.A., Plecha D.M., Greenberg J.S., Hayes M.K., Copit D.S., Carlson K.L., Cink T.M., Barke L.D., Greer L.N., Miller D.P., Conant E.F.* Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. JAMA. 2014 Jun 25; 311(24): 2499–507. doi: 10.1001/jama.2014.6095.

21. *Vourtsis A., Berg W.A.* Breast density implications and supplemental screening. Eur Radiol. 2019; 29(4): 1762–1777. doi: 10.1007/s00330-018-5668-8.

22. *Lalji U.C., Jeukens C.R., Houben I., Nelemans P.J., van Engen R.E., van Wylick E., Beets-Tan R.G., Wildberger J.E., Paulis L.E., Lobbes M.B.* Evaluation of low-energy contrast-enhanced spectral mammography images by comparing them to full-field digital mammography using EUREF image quality criteria. Eur Radiol. 2015 Oct; 25(10): 2813–20. doi: 10.1007/s00330-015-3695-2.

23. *Fallenberg E.M., Dromain C., Diekmann F., Renz D.M., Amer H., Ingold-Heppner B., Neumann A.U., Winzer K.J., Bick U., Hamm B., Engelken F.* Contrast-enhanced spectral mammography: Does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided? Breast Cancer Res Treat. 2014; 146(2): 371–81. doi: 10.1007/s10549-014-3023-6.

24. *Francescone M.A., Jochelson M.S., Dershaw D.D., Sung J.S., Hughes M.C., Zheng J., Moskowitz C., Morris E.A.* Low energy mammogram obtained in contrast-enhanced digital mammography (CEDM) is comparable to routine full-field digital mammography (FFDM). Eur J Radiol. 2014 Aug; 83(8): 1350–5. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.05.015.

25. *Lobbes M.B., Lalji U., Houwers J., Nijssen E.C., Nelemans P.J., van Roozendaal L., Smidt M.L., Heuts E., Wildberger J.E.* Contrast-enhanced spectral mammography in patients referred from the breast cancer screening programme. Eur Radiol. 2014; 24(7): 1668–76. doi: 10.1007/s00330-014-3154-5.

26. *Travieso-Aja M.D.M., Maldonado-Saluzzi D., Naranjo-Santana P., Fernández-Ruiz C., Severino-Rondón W., Rodríguez Rodríguez M., Vega Benítez V., Pérez-Luzardo O.* Diagnostic performance of contrast-enhanced dual-energy spectral mammography (CESM): a retrospective study involving 644 breast lesions. Radiol Med. 2019; 124(10): 1006–1017. doi: 10.1007/s11547-019-01056-2.

27. *Diekmann F., Freyer M., Diekmann S., Fallenberg E.M., Fischer T., Bick U., Pöllinger A.* Evaluation of contrast-enhanced digital mammography. Eur J Radiol. 2011 Apr; 78(1): 112–21. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.10.002.

28. *Cheung Y.C., Lin Y.C., Wan Y.L., Yeow K.M., Huang P.C., Lo Y.F., Tsai H.P., Ueng S.H., Chang C.J.* Diagnostic performance of dual-energy contrast-enhanced subtracted mammography in dense breasts compared to mammography alone: interobserver blind-reading analysis. Eur Radiol. 2014 Oct; 24(10): 2394–403. doi: 10.1007/s00330-014-3271-1.

29. *Sung J.S., Jochelson M.S., Lee C.H., Bernstein J.L., Reiner A.S., Morris E.A.* SSJ01-05 comparison of contrast enhanced digital mammography and whole breast screening ultrasound for supplemental breast cancer screening. RSNA, Chicago, IL, 2016.

30. *Klang E., Krosser A., Amitai M.M., Sorin V., Halshtok Neiman O., Shalmon A., Gotlieb M., Sklair-Levy M.* Utility of routine use of breast ultrasound following contrast-enhanced spectral mammography. Clin Radiol. 2018 Oct; 73(10): 908.e11–908.e16. doi: 10.1016/j.crad.2018.05.031.

31. *Jochelson M.S., Dershaw D.D., Sung J.S., Heerdt A.S., Thornton C., Moskowitz C.S., Ferrara J., Morris E.A.* Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. Radiology. 2013 Mar; 266(3): 743–51. doi: 10.1148/radiol.12121084.

32. *Fallenberg E.M., Dromain C., Diekmann F., Engelken F., Krohn M., Singh J.M., Ingold-Heppner B., Winzer K.J., Bick U., Renz D.M.* Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size. Eur Radiol. 2014 Jan; 24(1): 256–64. doi: 10.1007/s00330-013-3007-7.

33. *Jochelson M.S., Pinker K., Dershaw D.D., Hughes M., Gibbons G.F., Rahbar K., Robson M.E., Mangino D.A., Goldman D., Moskowitz C.S., Morris E.A., Sung J.S.* Comparison of screening CEDM and MRI for women at increased risk for breast cancer: A pilot study. Eur J Radiol. 2017 Dec; 97: 37–43. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.10.001.

34. *Sardanelli F., Fallenberg E.M., Clauser P., Trimboli R.M., Camps-Herrero J., Helbich T.H., Forrai G.; European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with language review by Europa Donna–The European Breast Cancer Coalition.* Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. Insights Imaging. 2017; 8(1): 11–8. doi: 10.1007/s13244-016-0531-4.

35. *Sumkin J.H., Berg W.A., Carter G.J., Bandos A.I., Chough D.M., Ganott M.A., Hakim C.M., Kelly A.E., Zuley M.L., Houshmand G., Anello M.I., Gur D.* Diagnostic Performance of MRI, Molecular Breast Imaging, and Contrast-enhanced Mammography in Women with Newly Diagnosed Breast Cancer. Radiology. 2019 Dec; 293(3): 531–540. doi: 10.1148/radiol.2019190887.

36. *Covington M.F., Rhodes D.J., Pizzitola V.J.* Molecular Breast Imaging and the 2016 Update to the ACR Appropriateness Criteria for Breast Cancer Screening. J Am Coll Radiol. 2016; 13(12 Pt A): 1408. doi: 10.1016/j.jacr.2016.09.017.

37. *Chou C.P., Lewin J.M., Chiang C.L., Hung B.H., Yang T.L., Huang J.S., Liao J.B., Pan H.B.* Clinical evaluation of contrast-enhanced digital mammography and contrast enhanced tomosynthesis – Comparison to contrast-enhanced breast MRI. Eur J Radiol. 2015; 84(12): 2501–8. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.09.019.

38. *Cheung Y.C., Tsai H.P., Lo Y.F., Ueng S.H., Huang P.C., Chen S.C.* Clinical utility of dual-energy contrast-enhanced spectral mammography for breast microcalcifications without associated mass: a preliminary analysis. Eur Radiol. 2016 Apr; 26(4): 1082–9. doi: 10.1007/s00330-015-3904-z.

39. *Hobbs M.M., Taylor D.B., Buzynski S., Peake R.E.* Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and contrast enhanced MRI (CEMRI): Patient preferences and tolerance. J Med Imaging Radiat Oncol. 2015 Jun; 59(3): 300–5. doi: 10.1111/1754-9485.12296.

40. *Phillips J., Miller M.M., Mehta T.S., Fein-Zachary V., Nathanson A., Hori W., Monahan-Earley R., Slanetz P.J.* Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) versus MRI in the high-risk screening setting: patient preferences and attitudes. Clin Imaging. 2017; 42: 193–7. doi: 10.1016/j.clinimag.2016.12.011.

41. *Jeukens C.R., Lalji U.C., Meijer E., Bakija B., Theunissen R., Wildberger J.E., Lobbes M.B.* Radiation exposure of contrast-enhanced spectral mammography compared with full-field digital mammography. Invest Radiol. 2014 Oct; 49(10): 659–65. doi: 10.1097/RLI.0000000000000068.

42. *James J.R., Pavlicek W., Hanson J.A., Boltz T.F., Patel B.K.* Breast Radiation Dose With CESM Compared With 2D FFDM and 3D Tomosynthesis Mammography. Am J Roentgenol. 2017; 208(2): 362–72. doi: 10.2214/AJR.16.16743.

43. *Houben I.P.L., Van de Voorde P., Jeukens C.R.L.P.N., Wildberger J.E., Kooreman L.F., Smidt M.L., Lobbes M.B.I.* Contrast-enhanced spectral mammography as work-up tool in patients recalled from breast cancer screening has low risks and might hold clinical benefits. Eur J Radiol. 2017 Sep; 94: 31–37. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.07.004.

44. *Sung J.S., Stamler S., Brooks J., Kaplan J., Huang T., Dershaw D.D., Lee C.H., Morris E.A., Comstock C.E.* Breast Cancers Detected at Screening MR Imaging and Mammography in Patients at High Risk: Method of Detection Reflects Tumor Histopathologic Results. Radiology. 2016 Sep; 280(3): 716–22. doi: 10.1148/radiol.2016151419.

45. *Warner E., Hill K., Causer P., Plewes D., Jong R., Yaffe M., Foulkes W.D., Ghadirian P., Lynch H., Couch F., Wong J., Wright F., Sun P., Narod S.A.* Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. J Clin Oncol. 2011; 29(13): 1664–9. doi: 10.1200/JCO.2009.27.0835.

46. *Heijnsdijk E.A., Warner E., Gilbert F.J., Tilanus-Linthorst M.M., Evans G., Causer P.A., Eeles R.A., Kaas R., Draisma G., Ramsay E.A., Warren R.M., Hill K.A., Hoogerbrugge N., Wasser M.N., Bergers E., Oosterwijk J.C., Hooning M.J., Rutgers E.J., Klijn J.G., Plewes D.B., Leach M.O., de Koning H.J.* Differences in natural history between breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and effects of MRI screening-MRISC, MARIBS, and Canadian studies combined. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Sep; 21(9): 1458–68. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-1196.

47. *Rijnsburger A.J., Obdeijn I.M., Kaas R., Tilanus-Linthorst M.M., Boetes C., Loo C.E., Wasser M.N., Bergers E., Kok T., Muller S.H., Peterse H., Tollenaar R.A., Hoogerbrugge N., Meijer S., Bartels C.C., Seynaeve C., Hooning M.J., Kriege M., Schmitz P.I., Oosterwijk J.C., de Koning H.J., Rutgers E.J., Klijn J.G.* BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study. J Clin Oncol. 2010; 28(36): 5265–73. doi: 10.1200/JCO.2009.27.2294.

48. *Kuhl C.K., Schrading S., Strobel K., Schild H.H., Hilgers R.D., Bieling H.B.* Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection-a novel approach to breast cancer screening with MRI. J Clin Oncol. 2014 Aug 1; 32(22): 2304–10. doi: 10.1200/JCO.2013.52.5386.

49. *Mango V.L., Morris E.A., David Dershaw D., Abramson A., Fry C., Moskowitz C.S., Hughes M., Kaplan J., Jochelson M.S.* Abbreviated protocol for breast MRI: are multiple sequences needed for cancer detection? Eur J Radiol. 2015 Jan; 84(1): 65–70. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.10.004.

50. *Harvey S.C., Di Carlo P.A., Lee B., Obadina E., Sippo D., Mullen L.* An Abbreviated Protocol for High-Risk Screening Breast MRI Saves Time and Resources. J Am Coll Radiol. 2016 Nov; 13(11S): R74–R80. doi: 10.1016/j.jacr.2016.09.031.

51. *van Zelst J.C.M., Vreemann S., Witt H.J., Gubern-Merida A., Dorrius M.D., Duvivier K., Lardenoije-Broker S., Lobbes MB.I., Loo C., Veldhuis W., Veltman J., Drieling D., Karssemeijer N., Mann R.M.* Multireader Study on the Diagnostic Accuracy of Ultrafast Breast Magnetic Resonance Imaging for Breast Cancer Screening. Invest Radiol. 2018 Oct; 53(10): 579–586. doi: 10.1097/RLI.0000000000000494.

Поступила/Received 15.05.2020
Принята в печать/Accepted 10.09.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Айнакулова Акмарал Сериковна, кандидат медицинских наук, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова; врач отделения лучевой диагностики, Казахский НИИ онкологии и радиологии (г. Алматы, Казахстан). SPIN-код: 8029-7094. AuthorID (РИНЦ): 1070516. ORCID: 0000-0003-1773-5145.

Кайдарова Диляра Радиковна, доктор медицинских наук, академик НАН РК; председатель правления АО «Казахский НИИ онкологии и радиологии» (г. Алматы, Казахстан). SPIN-код: 1534-7137. AuthorID (РИНЦ): 993287. ORCID: 0000-0002-0969-5983.

Жолдыбай Жамиля Жолдыбаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой визуальной диагностики, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова; заведующая отделением лучевой диагностики, Казахский НИИ онкологии и радиологии (г. Алматы, Казахстан). Researcher ID (WOS): AAG-6647-2019. ORCID: 0000-0003-0553-9016.

Иноземцева Наталья Игоревна, врач отделения лучевой диагностики Казахского НИИ онкологии и радиологии (г. Алматы, Казахстан). SPIN-код: 7511-1059. AuthorID (РИНЦ): 1070824. ORCID: 0000-0003-0159-187X.

Габдуллина Мадина Оразайкызы, Казахский НИИ онкологии и радиологии (г. Алматы, Казахстан). SPIN-код: 3437-2301. Researcher ID (WOS): AAN-4070-2020. AuthorID (РИНЦ): 1070226. ORCID: 0000-0003-4993-4747.

Карибаев Ильяс Мейржанулы, Казахский НИИ онкологии и радиологии (г. Алматы, Казахстан). SPIN-код: 9283-1754. AuthorID (РИНЦ): 1070259. ORCID: 0000-0002-2280-2886.

ВКЛАД АВТОРОВ

Айнакулова Акмарал Сериковна: разработка концепции научной работы, анализ статистических данных, обзор литературы, написание черновика рукописи.

Кайдарова Диляра Радиковна: рецензирование, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Жолдыбай Жамиля Жолдыбаевна: рецензирование, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Иноземцева Наталья Игоревна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Габдуллина Мадина Оразайкызы: статистическая обработка, обзор публикаций по теме статьи, составления черновика рукописи.

Карибаев Ильяс Мейржанулы: статистическая обработка.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Akmaral S. Ainakulova, MD, PhD, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakh Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan). ORCID: 0000-0003-1773-5145.

Dilyara R. Kaidarova, MD, Professor, Member of the National Academy of Science of the Republic of Kazakhstan; Chairman of the Board of JSC «Kazakh Institute of Oncology and Radiology» (Almaty, Kazakhstan). ORCID: 0000-0002-0969-5983.

Zhamilya Zh. Zholdybai, MD, Professor, Head of Diagnostic Imaging Department, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakh Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan). Researcher ID (WOS): AAG-6647-2019. ORCID: 0000-0003-0553-9016.

Natalya I. Inozemtceva, MD, Diagnostic Imaging Department, Kazakh Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan). ORCID: 0000-0003-0159-187X.

Madina O. Gabdullina, Kazakh Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan). Researcher ID (WOS): AAN-4070-2020. ORCID: 0000-0003-4993-4747.

Ilyas M. Karibayev, Kazakh Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan). ORCID: 0000-0002-2280-2886.

AUTHOR CONTRIBUTION

Akmaral S. Ainakulova: study conception, analysis of statistical data, literature review, drafting of the manuscript.

Dilyara R. Kaidarova: peer review, final approval of the version of the manuscript for publication.

Zhamilya Zh. Zholdybai: peer review, research supervision, critical revision of manuscript for important intellectual content, final approval of the version of the manuscript for publication.
Natalya I. Inozemtceva: research supervision, critical revision of manuscript for important intellectual content.
Madina O. Gabdullina: statistical analysis, review of publications, writing of the manuscript.
Ilyas M. Karibayev: statistical analysis.

Funding
This study required no additional funding.
Conflict of interest
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-108-115
УДК: 616.65-006.6-07

Для цитирования: *Румянцев П.О., Бубнов А.А., Свиридов П.В., Никифорович П.А., Трухин А.А., Коренев С.В.* Молекулярная визуализация и интраоперационная радионавигация при раке предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 108–115. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-108-115
For citation: *Rumiantsev P.O., Bubnov A.A., Sviridov P.V., Nikiforovich P.A., Trukhin A.A., Korenev S.V.* Molecular imaging and intraoperative radionavigation in prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 108–115. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-108-115

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ И ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ РАДИОНАВИГАЦИЯ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П.О. Румянцев[1], А.А. Бубнов[1,2], П.В. Свиридов[3], П.А. Никифорович[1], А.А. Трухин[1,2], С.В. Коренев[4]

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, Россия[1]
Россия, 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11. E-mail: bubnovalexander96@gmail.com[1]
Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Москва, Россия[2]
Россия, 115409, г. Москва. Каширское шоссе, 31[2]
Медицинский центр ООО «Медикал Плюс», г. Москва, Россия[3]
Россия, 141400, г. Химки, Московская область, Юбилейный проспект, 10[3]
Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, г. Калининград, Россия[4]
Россия, 236016, г. Калининград, ул. А. Невского, 14[4]

Аннотация

Актуальность. Рак предстательной железы является одним из самых распространенных злокачественных новообразований. С развитием технологий совершенствуются методы диагностики заболевания на ранних стадиях и последующей терапии. При этом приоритетом является сохранение качества жизни и трудоспособности пациентов после лечения, что достигается путем совершенствования методов фокальной терапии, которая зависит от точности топической диагностики и классификации опухоли. В качестве методов топической диагностики кроме методов структурной визуализации (УЗИ, КТ, МРТ) используют гибридную молекулярную визуализацию (ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ), а также интраоперационную визуализацию с помощью методик радионавигации, применяемых в открытой и эндоскопической хирургии онкологии предстательной железы. В настоящее время методика зарекомендовала себя как инструмент, способный уменьшить травматичность операции, локализовать область метастатического поражения с чувствительностью и специфичностью до 95 %. **Цель исследования** – обзор актуальных сегодня и перспективных в будущем методов интраоперационной радионавигации при хирургическом лечении рака предстательной железы. **Материал и методы**. В обзоре представлены методы интраоперационной радионавигации при хирургическом лечении рака предстательной железы. Также рассмотрена радионавигация в разрезе использования тумаротропного радиофармпрепарата на основе простат-специфического мембранного антигена, при котором накопление препарата происходит во всех экспрессирующих данный рецептор очагах опухоли. **Заключение.** Применение предоперационной гибридной визуализации и внедрение интраоперационной радионавигации повышают прецизионность и радикальность хирургического лечения, снижают необоснованную травматичность операций при раке предстательной железы. Гамма-зондирование позволяет обнаружить PSMA-положительные очаги опухоли вне зависимости от глубины их залегания, в том числе при эндоскопических операциях. Также для интраоперационной детекции патологических очагов в реальном масштабе времени применяются методы флуоресцентной визуализации (ICG, фотодинамическая диагностика, аутофлуоресценция). Огромный потенциал имеют многоканальное гамма-зондирование, детекция черенковского излучения, сочетающие в себе достоинства непрямой и прямой интраоперационной визуализации.

Ключевые слова: интраоперационная визуализация, молекулярная визуализация, радионавигация, рак предстательной железы, простат-специфический мембранный антиген, черенковское излучение, хирургия.

Румянцев Павел Олегович, pavelrum@gmail.com

MOLECULAR IMAGING AND INTRAOPERATIVE RADIONAVIGATION IN PROSTATE CANCER

P.O. Rumiantsev[1], A.A. Bubnov[1,2], P.V. Sviridov[3], P.A. Nikiforovich[1], A.A. Trukhin[1,2], S.V. Korenev[4]

National Medical Research Center for Endocrinolog, Moscow, Russia[1]
11, D. Ulyanova Street, 117036, Moscow, Russia. E-mail: bubnovalexander96@gmail.com[1]
National Research Nuclear University MEPHI, Moscow, Russia[2]
31, Kashirskoe highway, 115409, Moscow, Russia[2]
Medical Center LLC «Medical Plus», Moscow, Russia[3]
10, Yubileiny prospect, Khimki, 141400, Russia[3]
Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia[4]
14 A, Nevskogo Street, Kaliningrad, 236016, Russia[4]

Abstract

Introduction. Prostate cancer is one of the most common malignant neoplasms. Strategies to improve early diagnosis and subsequent therapy are being improved. An emphasis is placed on maintaining the quality of life and working capacity of patients after treatment. This can be achieved by improving methods of focal therapy, which depends on the accuracy of topical diagnosis and classification of the tumor. Hybrid molecular imaging (PET/CT and SPECT/CT) is used in addition to the methods of structural imaging (ultrasound, CT, MRI). Intraoperative imaging using radionavigation systems is also used in open and endoscopic surgery for prostate cancer. Currently, it is a tool capable of reducing the invasiveness of surgery, localizing the area of metastatic lesions with a sensitivity and specificity of up to 95 %. **Objective of the study**: an overview of current and promising future methods of intraoperative radio navigation in the surgical treatment of prostate cancer. **Material and Methods.** The review presents the methods of intraoperative radionavigation in the surgical treatment of prostate cancer. Radionavigation in the context of using tumarotropic radiopharmaceutical based on a prostate-specific membrane antigen, in which the drug accumulates in all tumor foci expressing this receptor, is also considered. **Conclusion.** The use of preoperative hybrid imaging and radio-guided surgery facilitate lesion identification and resection. Gamma probing allows detection of PSMA-positive tumor foci regardless of their depth. Fluorescence imaging methods (ICG, photodynamic diagnostics, autofluorescence) are also used for intraoperative detection of pathological foci in real time. Multichannel gamma probing and Cherenkov radiation detection, which combine the advantages of indirect and direct intraoperative imaging, have enormous potential.

Key words: intraoperative imaging, molecular imaging, radio navigation, prostate cancer, prostate-specific membrane antigen, Cherenkov radiation, surgery.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает третье место среди онкологических заболеваний, выявляемых у мужчин в Западной Европе, и первое в США [1]. Возрастной пик заболеваемости приходится на 50–60 лет. [2]. В последнее время все чаще наблюдается омоложение данного заболевания: появление РПЖ у мужчин моложе 50 лет, что связано с большим количеством факторов (питание, образ жизни, экология и др.) [3]. В 2018 г. у 62 пациентов с РПЖ он выявлен в возрасте до 44 лет, что раньше было казуистикой. Меняется и структура стадий РПЖ, увеличивается число локализованных форм в результате улучшения диагностики и стадирования опухоли. В 2018 г. больные РПЖ I и II стадии составили 56 % в общей структуре заболеваемости [4], что, вероятнее всего, связано с ранним выявлением опухоли.

В Российской Федерации РПЖ является второй по частоте встречаемости (14,9 %) злокачественной опухолью среди мужчин после рака легкого (16,9 %). Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в 2018 г. составил 41,45 новых случая на 100 тыс. мужского населения. В 2008 г. в РФ было выявлено 22 129 новых случаев РПЖ, а в 2018 г. – 42 518. Прирост в выявлении злокачественного новообразования (ЗНО) за 10 лет составил 52 %. В структуре причин смертности среди мужского населения от ЗНО РПЖ занимает третью строчку (8,2 %), уступая раку легких (25,9 %) и раку желудка (10,4 %). Причем в приросте заболеваемости и смертности РПЖ в период с 2008 по 2018 г. являлся безусловным «лидером», в среднем в год прибавляя 4,39 и 0,89 % соответственно.

Арсенал методов лечения РПЖ при локализованной и местнораспространенной опухоли: простатэктомия, регионарная лимфодиссекция, дистанционная лучевая терапия, радионуклидная терапия и брахитерапия в самостоятельных вариантах, а также сочетание методов лечения. Системная терапия включает гормональную и химиотерапию [6].

Благодаря мероприятиям по раннему выявлению РПЖ отмечается перераспределение в сторону локализованных форм, что актуализирует развитие прецизионности локальных методов лечения, радикальности плана лечения и снижения травматичности. Для этого используется гибридная молекулярная визуализация (ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ), а также интраоперационная визуализация с помощью радиоизотопной и флуоресцентной визуализации. Основным методом интраоперационного гамма-зондирования является радионавигация (англ. Radio-guided surgery), которая сегодня может применяться в открытой и эндоскопической хирургии РПЖ [7]. Методика прочно зарекомендовала себя как инструмент, способный уменьшить травматичность операции, обнаружить метастатические поражения с чувствительностью и специфичностью до 95 % [8].

В данный обзор мы не включили методы флуоресцентной визуализации индоцианином (Indocyanine green – ICG) и гамма-зондирование сторожевых лимфатических узлов, когда радиофармпрепарат (РФП) (наноколлоид, меченный технецием) или ICG вводится в опухолевую или в рядом расположенную ткань и оценивается их накопление в регионарных лимфатических узлах. В данном обзоре речь пойдет о радионавигации при использовании туморотропных РФП на основе антител к простат-специфичному мембранному антигену (Prostate specific membrane antigen – PSMA), при котором накопление РФП происходит во всех экспрессирующих данный рецептор очагах опухоли.

Радионавигация как метод интраоперационного зондирования зародилась в конце 40-х – начале 50-х гг. XX в. [9]. На первом этапе в качестве детекторов применяли счетчики Гейгера–Мюллера, не обладавшие достаточной чувствительностью и коллимацией, необходимой для проведения радионавигации в современном ее варианте. Первым радионуклидом, примененным в интраоперационной визуализации, был 32-фосфор. С 1956 г. для визуализации щитовидной железы используется 131-йод, а для его регистрации применялся гамма-зонд [10]. Этот прибор уже имел необходимый минимальный набор конструктивных и технических характеристик, которых было достаточно для возникновения такого направления, как радионавигационная хирургия. С развитием технологий происходила модернизация гамма-зондов, появлялись новые типы детекторов, более чувствительные к регистрации полезных событий, была спроектирована система коллимации, позволяющая отсекать фоновые и «паразитирующие» события, тем самым делая более прецизионной интраоперационную радионавигацию. Современные устройства для радионавигации отличаются значительной чувствительностью и точностью, а также способны быть миниатюрным аналогом крупногабаритных стационарных систем для предоперационной визуализации, позволяющих непосредственно в ходе операции определять очаги накопления РФП с повышенной метаболической активностью. Таким образом, интраоперационная радионавигация стала связующим звеном между предоперационной визуализацией и непосредственно хирургией.

Основной задачей предоперационной молекулярной визуализации (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ) в сочетании с другими методами исследования (пальпация, ТРУЗИ, ПСА, биопсия, РКТ, МРТ) является определение стадии и точной локализации очагов опухоли [11].

Интраоперационная радионавигация при РПЖ ставит задачу обнаружения очагов опухоли во время операции в режиме реального времени с целью их радикального удаления. Первое упоминание об интраоперационной радионавигации сторожевых лимфоузлов при помощи ^{99m}Tc-Nanocolloid при РПЖ датируется концом 1990-х гг. [12]. При помощи PSMA, меченного радиоактивной меткой, можно визуализировать очаги опухоли при внутривенном введении РФП. В качестве радиоактивной метки можно использовать «ОФЭКТ-изотопы» (^{99m}Tc, ^{123}I, ^{131}I, ^{111}In, ^{177}Lu и т. д.) и «ПЭТ-изотопы»: ^{68}Ga, ^{18}F, ^{89}Zr, ^{124}I, ^{64}Cu и т. д. Первые детектируются одноканальными и многоканальными гамма-зондами, а вторые – детектором черенковского излучения, комптоновской камерой, одноканальными и многоканальными гамма-зондами с специализированными коллиматорами. Также возможно использование бета-зондов, но чувствительность их низкая ввиду короткого пробега электронов в тканях (до 2 мм).

Целью исследования является обзор актуальных сегодня и перспективных в будущем методов интраоперационной радионавигации при хирургическом лечении РПЖ.

Простат-специфический мембранный антиген (PSMA)

Простат-специфический мембранный антиген является чрезвычайно перспективной молекулой (рис. 1) для специфической визуализации и таргетной терапии РПЖ по причине чрезмерной его экспрессии на поверхности клеток РПЖ. В норме рецептор PSMA экспрессирован в эпителии предстательной железы, в почечных канальцах, двенадцатиперстной и толстой кишке, а при карциноме простаты его экспрессия увеличивается на порядки (в 100–1000 раз), что позволяет визуализировать очаги опухоли на ОФЭКТ и ПЭТ [8, 13].

В последние годы разработано несколько низкомолекулярных PSMA для диагностики и радиотераностики (диагностика+терапия) РПЖ. Специфичность и чувствительность методов гибридной молекулярной визуализации РФП на основе PSMA-лигандов (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ) значительно превосходят традиционные УЗИ, КТ

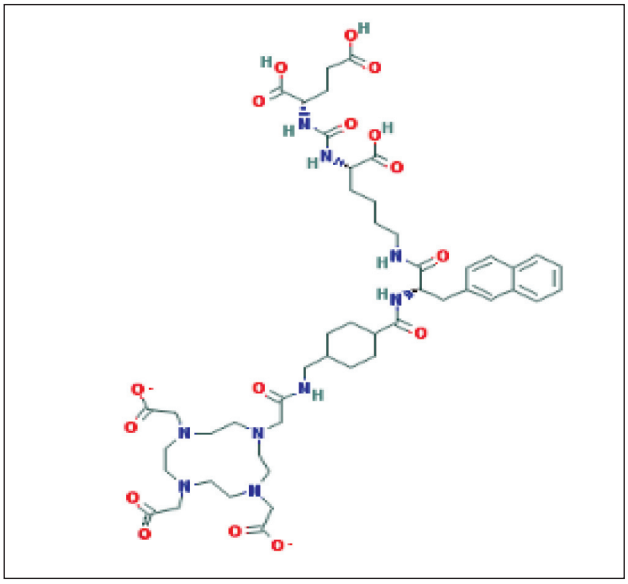


Рис. 1. Структурная формула простат-специфического мембранного антигена
Fig. 1. Structural formula of prostate-specific membrane antigen

и МРТ, которые куда менее специфично визуализируют метастазы в лимфатических узлах небольших размеров (до 10 мм) [14, 15]. Технологии молекулярной визуализации и интраоперационной радионавигации позволяют идентифицировать метастазы начиная с 2 мм [16].

В целях комплементарности технологий визуализации сначала выполняется ОФЭКТ/КТ с меченным технецием-99m PSMA, и при положительном результате предоперационной визуализации осуществляется интраоперационная радионавигация с тем же РФП (рис. 2). ОФЭКТ/КТ с PSMA необходим даже в случае положительного результата ПЭТ с PSMA по той же самой причине.

Предоперационная навигация РПЖ при помощи PSMA

При РПЖ используются различные методы лечения и их сочетания, которые подбираются индивидуально в зависимости от группы клинического риска, оценки первичной опухоли по шкале Глисона, уровню ПСА в крови и результатам

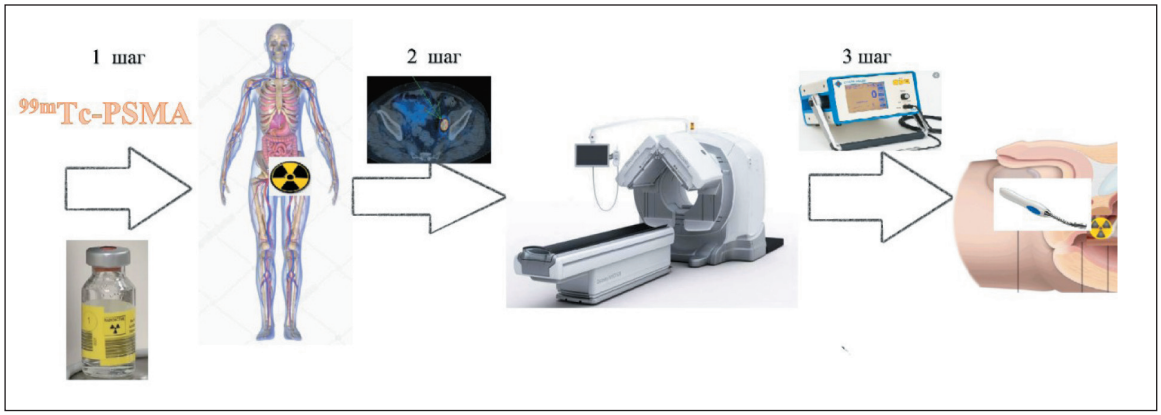


Рис. 2. Захват радиофармрепарата рецепторами PSMA и поэтапный процесс визуализации. 1-й шаг – введение ^{99m}Tc-PSMA; 2-й шаг – получение предоперационной карты с применением системы ОФЭКТ/КТ; 3-й шаг – интраоперационная радионавигация с применением гамма-зонда
Fig. 2. Radiopharmaceutical uptake by PSMA receptors and steps of visualization. 1 step – administration ^{99m}Tc-PSMA. 2 step – creation of preoperative map using SPECT/CT system. 3 step – intraoperative radionavigation using gamma-probe

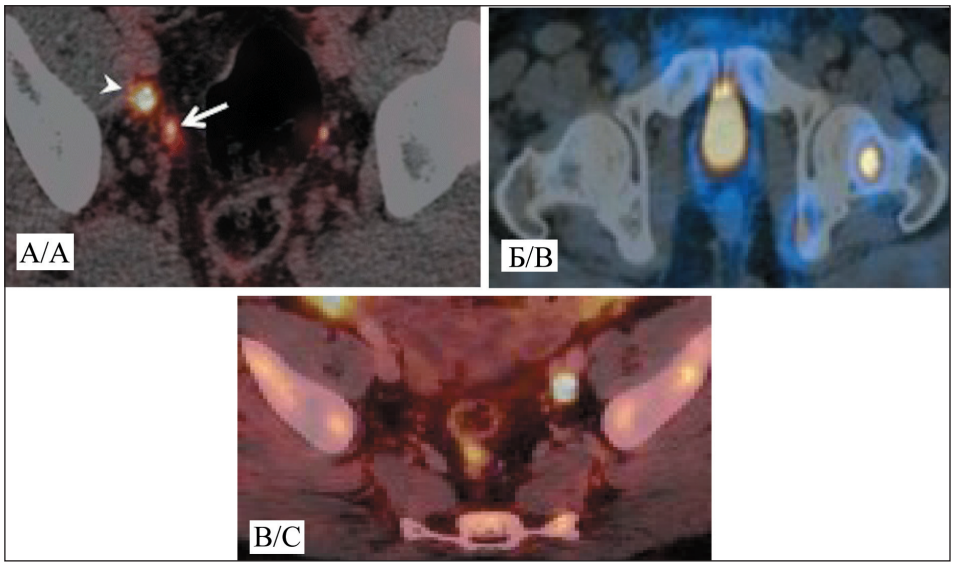


Рис. 3. Предоперационная визуализация метастазов при РПЖ. А – ^{68}Ga-PSMA-11; Б – ^{99m}Tc-PSMA-617; В – ^{18}F-PSMA-1007
Fig. 3. Preoperative visualization of metastasis in prostate cancer. A – ^{68}Ga-PSMA-11; B – ^{99m}Tc-PSMA-617; C – ^{18}F-PSMA-1007

структурной (УЗИ, КТ, МРТ) и молекулярной визуализации (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ) [16, 17]. ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) не обладает высокой специфичностью и чувствительностью при РПЖ. Это связано с низким метаболизмом глюкозы в клетках РПЖ. Куда более информативны ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-HYNIC-iPSMA, а также ПЭТ/КТ с ^{18}F-холином, ^{68}Ga/^{18}F-PSMA [18]. В последнее время часто используют ПЭТ/КТ с ^{18}F-PSMA-1007 в качестве дополнения или как альтернативу к ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-PSMA-11 [19] (рис. 3).

Интраоперационная навигация с введением ОФЭКТ-изотопов. Гамма-навигация

Радионавигационная хирургия РПЖ основана на применении РФП на основе PSMA, меченных радиоизотопами, излучающими гамма-кванты в диапазоне энергий 100–400 кэВ. Эти энергии регистрируются стационарными или портативными гамма-камерами, их можно классифицировать как ОФЭКТ-изотопы. К ним относится ^{99m}Tc, ^{177}Lu, ^{111}In (табл. 1). Чаще всего из вышеперечисленных изотопов используют ^{99m}Tc в силу его короткого периода полураспада, низкой дозовой нагрузки, доступности (генератор) и дешевизны. Средняя вводимая активность составляет 570 МБк и вводится накануне операции [20]. Регистрация в операционном поле осуществляется при помощи гамма-зонда (рис. 4).

Интраоперационная навигация с введением ПЭТ-изотопов. Черенковая визуализация. Комптоновская гамма-камера

В настоящее время для интраоперационной навигации при РПЖ могут применяться ПЭТ-изотопы, а для их визуализации в операционном поле применяют либо специальные гамма-зонды, комптоновские гамма-камеры, либо системы визуализации черенковского излучения. Ограничение на визуализацию накладывают физические свойства ПЭТ-изотопов. При их распаде образуются позитроны, которые взаимодействуют с электронами среды, вследствие чего аннигилируют, образуя гамма-кванты с энергией 511 кэВ. Высокоэнергетичные кванты сложно детектировать обычными одноканальными зондами, толщина кристаллов в которых составляет 4–6 мм (в ПЭТ применяются детекторы толщиной от 10–20 мм).

Перспективным направлением в интраоперационной навигации с использованием ПЭТ-изотопов является регистрация черенковского излучения (или эффект Вавилова–Черенкова). Это излучение было открыто в 1934 г. советским физиком Павлом Черенковым, который проводил исследования люминесценции при взаимодействии гамма-квантов с водой. Ученый обнаружил слабое свечение голубого оттенка, возникающее при прохождении электронов с фазовой скоростью, превосходящей скорость света в среде. Первые эксперименты Черенкова выявили ряд необъяснимых особенностей излучения: свечение наблюдается у всех прозрачных жидкостей, причем яркость мало зависит от их химического состава и химической природы, излучение поляризовано с преимущественным направлением электрического вектора вдоль направления распространения частиц. На основании этих данных Вавиловым было сделано основополагающее утверждение, что обнаруженное явление не люминесценция, а свет, который излучают движущиеся в жидкости быстрые электроны. За это открытие в 1958 г. П.А. Черенков, Е.И. Тамм и И.М. Франк были награждены Нобелевской премией в области физики [21].

Черенковское излучение возникает, когда бета-частица, образовавшаяся в ходе распада ПЭТ-изотопа, движется в среде, где её скорость больше фазовой скорости света в этой среде. Из этого следует, что есть некоторая энергия, которая является критической и при которой возникает особое

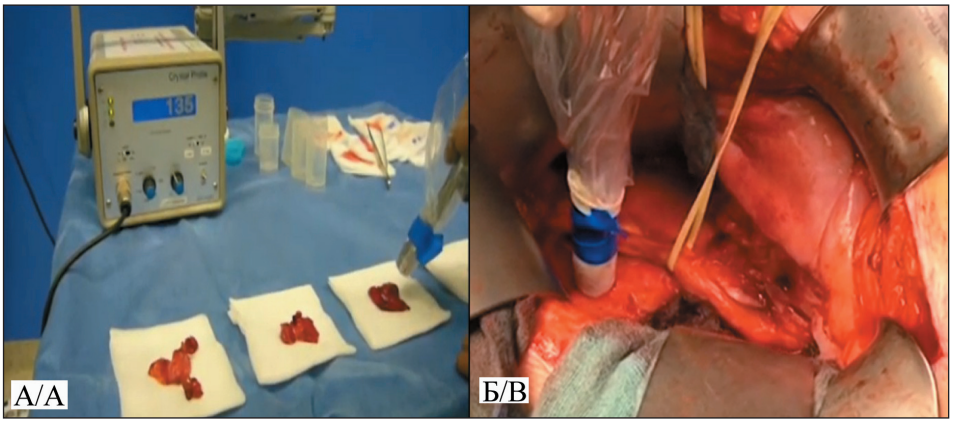


Рис. 4. Регистрация событий гамма-зондом при использовании ^{99m}Tc-PSMA:
А. *Ex vivo* измерение скорости счета от удаленной части предстательной железы и регионарных лимфоузлов;
Б. *In vivo* измерение скорости счета одноканальным гамма-зондом непосредственно в операционном поле
Fig. 4. Detection events by gamma-probe from region of interest with ^{99m}Tc-PSMA. A. Measurement of counts rate depends on the removed part of the prostate and regional lymph nodes *Ex vivo*. B. Measurement of counts rate single-channel gamma-probe *in vivo*

Таблица 1/Table 1

Характеристики ОФЭКТ-изотопов для интраоперационной навигации при РПЖ

Characteristics of SPECT-isotopes for intraoperative navigation in prostate cancer

Радионуклид/ Radionuclide	Тип распада/ Type of decay	Период полураспада, ч/ Half-life, h	Способ получения/ Method of producing	Энергии гамма-квантов, кэВ/ Energy of gamma quanta, keV	Вероятность возникновения/ Probability of occurrence
^{99m}Tc	Изомерный переход/ Isomeric transition	6,01	Генератор/Generator	140	89 %
^{111}In	Бета/Beta	67,2	Циклотрон/ Cyclotron	245,4 171,3	94,1 % 90,6 %
^{177}Lu	Бета/Beta	159,4	Реактор/Reactor	208 113	10,41 % 6,23 %

Таблица 2/Table 2

Характеристики ПЭТ-изотопов для интраоперационной навигации при РПЖ

Characteristics of PET-isotopes for intraoperative navigation in prostate cancer

Радионуклид/ Radionuclide	Тип распада/ Type of decay	Период полураспада, ч/ Half-life, h	Способ получения/ Method of producing	Максимальная энергия позитронов, кэВ/ Maximum positron energy, keV	Вероятность возникновения/ Probability of occurrence
^{18}F	Бета плюс (97 %), электронный захват (3 %)/Beta plus (97 %), electronic capture (3 %)	1,82	Циклотрон/ Cyclotron	633,4	96,7 %
^{68}Ga	Бета плюс (87 %) электронный захват (13 %)/Beta plus (87 %) electronic capture (13 %)	1,13	Генератор/ Generator	1900	90 %
^{89}Zr	Бета плюс (23 %), электронный захват (77 %)/Beta plus (23 %), electronic capture (77 %)	79,2	Циклотрон/ Cyclotron	897	24 %
^{90}Y	Бета плюс/ Beta plus	64	Реактор/Reactor	933,7	99,9 %

(черенковское) излучение. Для воды с оптической плотностью n=1,33 энергия бета-частицы должна быть выше 219 кэВ, а для мягких тканей n=1,4 и энергия частиц должна быть не менее 263 кэВ. Однако черенковское излучение слабое по интенсивности, и для его регистрации необходимы оптические приборы, обладающие высокой чувствительностью при минимальной интенсивности света вокруг. Излучение относится к ближнему ультрафиолетовому спектру, а именно к синей зоне видимого спектра в диапазоне 250–400 нм. Наиболее перспективные изотопы для детекции черенковского излучения ^{68}Ga, ^{18}F, ^{89}Zr, ^{90}Y (табл. 2). Для визуализации РПЖ применяют ^{68}Ga-PSMA, т.к. было выяснено, что интенсивность черенковского излучения от галлия в 22 раза выше, чем от фтора [22].

В настоящее время ведутся клинические исследования на основе черенковского излучения при интраоперационной визуализации [23]. Создан аппарат для интраоперационной визуализации черенковского излучения (модель LightPath® CLI, Великобритания).

Комптоновская гамма-камера

Одним из перспективных методов интраоперационной визуализации наравне с черенковским излучением является метод, основанный на комптоновском рассеянии гамма-квантов. Впервые метод получения гамма-изображений на основе принципа комптоновской камеры был опробован в астрономии и радиационной безопасности [24, 25]. Принцип получения изображения заключается в последовательной регистрации места взаимодействия (рассеяния) в первом на пути гамма-частицы детекторе и места поглощения или рассеяния на втором детекторе, отведенным на заданное расстояние от первого. Преимуществом комптоновской визуализации является отсутствие элемента коллимации в конструктиве прибора (вместо нее применяется электронная коллимация) и возможность эксплуатации устройства в магнитном поле, что делает его легче и чувствительнее в сравнении с ранее описанными методами. Достоинства метода, описанного выше, закладывают мощный фундамент для применения его не только для визуализации очагов накопления РФП, связанных с опухолями предстательной железы, но и для интра-

операционной визуализации в целом. В настоящее время на рынке уже есть коммерческие варианты комптоновской гамма-камеры, но в медицине эта технология еще не апробирована.

Заключение

Предоперационная гибридная визуализация (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ) с РФП на основе ^{99m}Tc|^{68}Ga|^{18}F-PSMA позволяет установить локализацию опухолевых очагов, что необходимо при планировании хирургического лечения, брахитерапии, дистанционной лучевой терапии, а также адъювантной радиолигандной терапии. Интраоперационная радионавигация позволяет обнаружить метаболически активные очаги опухоли, визуализируемые при ОФЭКТ/КТ и/или ПЭТ/КТ. Внедрение интраоперационной радионавигации повышает прецизионность и радикальность хирургического лечения, снижает необоснованную травматичность. Интраоперационная радионавигация с помощью гамма-зондирования позволяет обнаружить PSMA-положительные очаги опухоли вне зависимости от глубины их залегания, в том числе при эндоскопических операциях. Для интраоперационной детекции патологических очагов в реальном масштабе времени также применяются методы флуоресцентной визуализации (ICG, фотодинамическая диагностика, аутофлуоресценция). Новый гибридный способ радионавигации при РПЖ основан на одновременном детектировании флуоресценции (нижний ИК-спектр 760–900 нм) и гамма-квантов. Огромный потенциал имеет многоканальное гамма-зондирование, детекция черенковского излучения, сочетающие в себе достоинства непрямой и прямой интраоперационной визуализации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Rawla P.* Epidemiology of Prostate Cancer. World J Oncol. 2019 Apr; 10(2): 63–89. doi: 10.14740/wjon1191.
2. *World Health Organization.* Global cancer observatory: cancer today [Internet]. URL: https://gco.iarc.fr/today (cited 16.11.2020).
3. *Pernar C.H., Ebot E.M., Wilson K.M., Mucci L.A.* The Epidemiology of Prostate Cancer. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Dec 3; 8(12): a030361. doi: 10.1101/cshperspect.a030361.
4. *Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Колонтарев К.Б.,Матвеев В.Б., Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Харчилава Р.Р.* Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. 2018. 7. [*Alekseev B.Ya., Kaprin A.D., Kolontarev K.B., Matveev V. B., Pushkar D. Yu., Rasner P. I., Kharchilava R.R.* Clinical recommendations. Prostate cancer. 2018. 7. (in Russian)].
5. *Pieters B.* Randomized trial for the evaluation of erectile dysfunction after whole or partial gland prostate brachytherapy. 2018. 25 p.
6. *Chen F.Z., Zhao X.K.* Prostate cancer: current treatment and prevention strategies. Iran Red Crescent Med J. 2013; 15(4): 279–84. doi: 10.5812/ircmj.6499.
7. *Vidal-Sicart S., Valdés Olmos R., Nieweg O.E, Faccini R., Grootendorst M.R., Wester H.J., Navab N., Vojnovic B., van der Poel H., Martínez-Román S., Klode J., Wawroschek F., van Leeuwen F.W.B.* From interventionist imaging to intraoperative guidance: New perspectives by combining advanced tools and navigation with radio-guided surgery. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed). 2018 Jan-Feb; 37(1): 28–40. doi: 10.1016/j.remn.2017.06.004.
8. *Maurer T., Graefen M., van der Poel H., Hamdy F., Briganti A., Eiber M., Wester H.J., van Leeuwen F.W.B.* Prostate-Specific Membrane Antigen-Guided Surgery. J Nucl Med. 2020; 61(1): 6–12. doi: 10.2967/jnumed.119.232330.
9. *Povoski S.P., Neff R.L., Mojzisik C.M., O'Malley D.M., Hinkle G.H., Hall N.C., Murrey D.A.Jr., Knopp M.V., Martin E.W.Jr.* A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. World J Surg Oncol. 2009 Jan 27; 7: 11. doi: 10.1186/1477-7819-7-11.
10. *Parris C.C., Bigelow R.R., Francis J.E., Kelly G.G., Bell P.R.* A Csi(Ti)-crystal surgical scintillation probe. Nucleonics. 1956; 14: 102–108.
11. *Descotes J.L.* Diagnosis of prostate cancer. Asian J Urol. 2019 Apr; 6(2): 129–136. doi: 10.1016/j.ajur.2018.11.007.
12. *Wawroschek F., Vogt H., Weckermann D., Wagner T., Harzmann R.* The sentinel lymph node concept in prostate cancer – first results of gamma probe-guided sentinel lymph node identification. Eur Urol. 1999 Dec; 36(6): 595–600. doi: 10.1159/000020054.
13. *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.
14. *Hovels A.M., Heesakkers R.A., Adang E.M., Jager G.J., Strum S., Hoogeveen Y.L., Severens J.L. , Barentsz J.O.* The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol. 2008; 63: 387–395.
15. *De Visschere P.J.L., Standaert C., Fütterer J.J., Villeirs G.M., Panebianco V., Walz J., Maurer T., Hadaschik B.A., Lecouvet F.E., Giannarini G., Fanti S.* A Systematic Review on the Role of Imaging in Early Recurrent Prostate Cancer. Eur Urol Oncol. 2019 Feb; 2(1): 47–76. doi: 10.1016/j.euo.2018.09.010.
16. *van Leeuwen F.W.B., Winter A., van Der Poel H.G., Eiber M., Suardi N., Graefen M., Wawroschek F., Maurer T.* Technologies for image-guided surgery for managing lymphatic metastases in prostate cancer. Nat Rev Urol. 2019 Mar; 16(3): 159–171. doi: 10.1038/s41585-018-0140-8.
17. *Litwin M.S., Tan H.J.* The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. JAMA. 2017; 317(24): 2532–2542. doi: 10.1001/jama.2017.7248.
18. *Wallitt K.L., Khan S.R., Dubash S., Tam H.H., Khan S., Barwick T.D.* Clinical PET Imaging in Prostate Cancer. Radiographics. 2017 Sep-Oct; 37(5): 1512–1536. doi: 10.1148/rg.2017170035.
19. *Rauscher I., Krönke M., König M., Gafita A., Maurer T., Horn T., Schiller K., Weber W., Eiber M.* Matched-Pair Comparison of 68Ga-PSMA-11 PET/CT and 18F-PSMA-1007 PET/CT: Frequency of Pitfalls and Detection Efficacy in Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. J Nucl Med. 2020 Jan; 61(1): 51–57. doi: 10.2967/jnumed.119.229187.
20. *Maurer T., Robu S., Schottelius M., Schwamborn K., Rauscher I., van den Berg N.S., van Leeuwen F.W.B., Haller B., Horn T., Heck M.M., Gschwend J.E., Schwaiger M., Wester H.J., Eiber M.* 99mTechnetium-based Prostate-specific Membrane Antigen-radioguided Surgery in Recurrent Prostate Cancer. Eur Urol. 2019 Apr; 75(4): 659–666. doi: 10.1016/j.eururo.2018.03.013.
21. *Watson A.A.* The discovery of Cherenkov radiation and its use in the detection of extensive air showers. Nuclear Physics. 2011; 212–213: 13–19. doi: 10.1016/j.nuclphysbps.2011.03.003.
22. *Olde Heuvel J., de Wit-van der Veen B.J., Vyas K.N., Tuch D.S., Grootendorst M.R., Stokkel M.P.M., Slump C.H.* Performance evaluation of Cerenkov luminescence imaging: a comparison of 68Ga with 18F. EJNMMI Phys. 2019 Oct 24; 6(1): 17. doi: 10.1186/s40658-019-0255-x.
23. *Olde Heuvel J., de Wit-van der Veen B.J., van der Poel H.G., Bekers E.M., Grootendorst M.R., Vyas K.N., Slump C.H., Stokkel M.P.M.* 68Ga-PSMA Cerenkov luminescence imaging in primary prostate cancer: first-in-man series. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Oct; 47(11): 2624–2632. doi: 10.1007/s00259-020-04783-1.
24. *Todd R., Nightingale J., Everett D.* A proposed Gamma camera. Nature. 1974; 251: 132–134. doi: 10.1038/251132a0.
25. *Schonefelder V., Diehl R., Lichti G.G., Steinle H., Swanenburg B.N., Deerenberg A.J.M., Aarts H., Lockwood J., Webber W.* The imaging Compton telescope COMPTEL on the gamma ray observatory. IEEE Trans. Nucl. Sci. 1984; 66–70. doi: 10.1109/TNS.1984.4333363.

Поступила/Received 16.11.2020
Принята в печать/Accepted 18.01.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Румянцев Павел Олегович, доктор медицинских наук, директор Института онкоэндокринологии, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва. Россия). E-mail: pavelrum@gmail.com. SPIN-код: 7085-7976. ORCID: 0000-0002-7721-634X.

Бубнов Александр Андреевич, аспирант, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; медицинский физик отделения радионуклидной терапии Института онкоэндокринологии, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва. Россия). SPIN-код: 9380-1293. ORCID: 0000-0002-5877-6982.
Свиридов Павел Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-онкоуролог, Медицинский центр ООО «Медикал Плюс» (г. Химки. Россия). SPIN-код: 4702-3067.
Никифорович Петр Алексеевич, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7305-5232. ORCID: 0000-0003-4031-5050.
Трухин Алексей Андреевич, преподаватель-исследователь, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; медицинский физик отделения радионуклидной терапии Института онкоэндокринологии, ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4398-9536. ORCID: 0000-0001-5592-4727.
Коренев Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, главный онколог Калининградской области, директор медицинского института, Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта (г. Калининград, Россия). SPIN-код: 5257-4476. ORCID: 0000-0003-2310-0576.

ВКЛАД АВТОРОВ

Румянцев Павел Олегович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, составление черновика рукописи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Бубнов Александр Андреевич: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, составление черновика рукописи.
Свиридов Павел Владимирович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Никифорович Петр Алексеевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Трухин Алексей Андреевич: анализ научной работы, рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Коренев Сергей Владимирович: 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

Pavel O. Rumyantsev, DSc, Director, National Medical Research Center for Endocrinolog (Moscow, Russia). E-mail: pavelrum@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7721-634X.
Alexander A. Bubnov, Postgraduate, National Medical Research Center for Endocrinolog; Medical Center LLC «Medical Plus» (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-5877-6982.
Pavel V. Sviridov, PhD, oncologist, Medical Center LLC «Medical Plus» (Moscow, Russia).
Petr A. Nikiforovich, oncologist, National Medical Research Center for Endocrinolog (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4031-5050.
Aleksey A. Trukhin, Lecturer-Researcher, National Research Nuclear University MEPHI; National Medical Research Center for Endocrinolog (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5592-4727.
Sergey V. Korenev, DSc, Professor, Chief Oncologist, Immanuel Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia). ORCID: 0000-0003-2310-0576.

AUTHOR CONTRIBUTION

Pavel O. Rumyantsev: study conception, data analysis, drafting of the manuscript, critical review for important intellectual content.
Alexander A. Bubnov: study conception, data analysis, drafting of the manuscript, critical review for important intellectual content.
Pavel V. Sviridov: data analysis and interpretation, critical review for important intellectual content.
Petr A. Nikiforovich: critical review for important intellectual content.
Aleksey A. Trukhin: data analysis and interpretation, critical review for important intellectual content.
Sergey V. Korenev: critical review 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: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-116-121
УДК: 618.19-006.6-089

Для цитирования: Босиева А.Р., Ермощенкова М.В., Волченко Н.Н., Зикиряходжаев А.Д. Органосохраняющие операции после неоадъювантной лекарственной терапии у больных раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 116–121. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-116-121
For citation: Bosieva A.R., Ermoshchenkova M.V., Volchenko N.N., Zikiryahodjaev A.D. Breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 116–121. – doi: 10.21294/1814- 4861-2021-20-4-116-121

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Р. Босиева[1], М.В. Ермощенкова[1,2], Н.Н. Волченко[1], А.Д. Зикиряходжаев[1,2]

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия[1]
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. E-mail: ms.bosieva@mail.ru[1]
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия[2]
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2[2]

Аннотация

Цель исследования – представить современные данные о результатах органосохраняющих операций у больных раком молочной железы (РМЖ) после неоадъювантной лекарственной терапии (НАЛТ). **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников был осуществлен в системах PubMed, Cochrane Library, E-library, изучены публикации с 1990 по 2020 г., 24 из которых были использованы для написания данного обзора. **Результаты.** В настоящее время применение НАЛТ при РМЖ является распространенным вариантом лечения. Основным преимуществом данного метода при определенных стадиях у пациенток с большим размером опухоли являются возможность выполнения органосохраняющего лечения в случаях частичной или полной регрессии и, соответственно, улучшение качества жизни больных при равнозначных показателях безрецидивной выживаемости в сравнении с радикальными мастэктомиями. **Заключение.** Результаты многочисленных исследований продемонстрировали, что органосохраняющие операции являются безопасным методом хирургического лечения с онкологической точки зрения и альтернативой для радикальных мастэктомий у больных РМЖ после НАЛТ. Однако необходимо проведение дополнительных исследований для определения оптимальной безопасной ширины краев резекции молочной железы при ОСО после НАЛТ при полном и частичном клиническом ответах.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадъювантная лекарственная терапия, органосохраняющие операции, края резекции.

BREAST-CONSERVING SURGERY AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS

A.R. Bosieva[1], M.V. Ermoshchenkova[1,2], N.N. Volchenko[1], A.D. Zikiryahodjaev[1,2]

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[1]
3, 2nd Botkinsky passage, 125284, Moscow, Russia. E-mail: ms.bosieva@mail.ru[1]
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 (Sechenov University), Moscow, Russia[2]
8/2, Trubetskaya Street, 119991, Moscow, Russia[2]

Босиева Алана Руслановна, ms.bosieva@mail.ru

Abstract

The purpose of the study was to present the most recent data on the outcomes of breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients. **Material and Methods.** We analyzed relevant publications available in the PubMed, Cochrane Library, E-library databases between 1990 and 2020, and 24 of them were used to write this review. **Results.** Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients is currently a widespread treatment option. The main advantage of this type of treatment for patients with early stage breast cancer is the feasibility of performing breast-conserving surgery in cases of partial or complete clinical response and, therefore, the improvement of the quality of life of patients with equivalent rates of disease-free survival compared to radical mastectomies. **Conclusion.** Numerous studies have shown that breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy is the safe surgery with good oncologic outcomes and an alternative to radical mastectomies in breast cancer patients. However, further studies are required to determine the optimal safe resection margin width in patients with complete and partial responses to neoadjuvant chemotherapy.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, breast-conserving surgery, resection margins.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения России, отмечается постоянная тенденция к его росту. В РФ ежегодно выявляется более 70 000 новых случаев РМЖ. В 2018 г. зарегистрировано 70 682 новых случая, что составляет 20,9 % в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Средний возраст больных – 61,5 года. За последние 10 лет среднегодовой темп прироста заболеваемости (стандартизованный показатель) составил 1,97 %. Кумулятивный риск развития РМЖ в 2018 г. равнялся 5,87 % при продолжительности жизни 74 года. В последние годы увеличивается количество пациенток, у которых диагностируется РМЖ I–II стадий. Так, в 2018 г. этот показатель составил 71,2 %, тогда как 10 лет назад – 62,7 %. Стандартизованный показатель смертности снизился с 2008 по 2018 г. с 17,05 до 14,02 соответственно. Риск умереть от рака молочной железы у женщин в 2018 г. составил 1,6 %. Доля женщин, состоящих на учете 5 и более лет, составила 59,8 %. В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на I месте, составляя 16,2 % [1].

Доказано, что с онкологической точки зрения органосохраняющие операции (ОСО) являются безопасными методом лечения в большинстве случаев у больных раком молочной железы начальных стадий. По данным литературы, 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость после ОСО с последующей дистанционной лучевой терапией на область молочной железы не имеют значимых различий по сравнению с радикальными мастэктомиями (РМЭ) [2–4]. В исследовании эффективности хирургического лечения РМЖ, выполненном в институте Густава Русси в 1972–79 гг., сравнивали результаты лечения 179 больных после РМЭ и резекции молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией с последующей лучевой терапией на область молочной железы (T1–2N0–1). Через 5 лет после лечения не отмечено значимых различий в показателях безрецидивной и общей выживаемости в группах больных после ОСО и после РМЭ, при этом местные рецидивы возникли в 6 и 10 % случаев соответственно [5].

В настоящее время широкое практическое применение получили онкопластические резекции, представляющие собой резекции молочной железы с использованием методов пластической хирургии для восстановления формы молочной железы, в большинстве случаев с одномоментной коррекцией контралатеральной молочной железы. Преимуществом онкопластического подхода при ОСО является расширение показаний для их применения при достижении лучших эстетических результатов. Недостатками метода являются сложность и длительность операции и связанное с этим увеличение риска осложнений [6–8]. За последние годы увеличилось число исследований, подтверждающих онкологическую безопасность данной методики [9, 10].

В настоящее время применение НАЛТ при РМЖ является широко распространенным вариантом лечения. Основным преимуществом данного вида лечения при определенных стадиях у пациенток с большим размером опухолевого узла являются возможность выполнения органосохраняющего лечения при частичной или полной регрессии опухоли и, соответственно, улучшение качества жизни при равнозначных показателях безрецидивной выживаемости в сравнении с радикальными мастэктомиями [11, 12].

В 2006 г. опубликовано исследование J.C. Boughey et al., в котором изучено влияние предоперационной лекарственной терапии на объем удаляемой ткани молочной железы при планировании органосохраняющего хирургического лечения. Органосохраняющие операции выполнены в 241 случае, причем у больных, получавших НАЛТ, объем удаленной ткани был значительно меньше по сравнению с группой пациенток, которым проводилась адъювантная лекарственная терапия (113 $см^3$ против 213 $см^3$, p=0,004). Процентное со-

отношение перерезекцией и общего числа операций на молочной железе не имело значимой разницы в сравниваемых группах [12].

По данным исследования C. Mazouni et al. (2002–10 гг.), из 565 больных с операбельным РМЖ после НАЛТ 259 пациенткам выполнено органосохраняющее лечение, в том числе стандартные резекции – 214, онкопластические резекции молочной железы – 45. Показано, что онкопластические резекции при РМЖ после НАЛТ являются безопасными с онкологической точки зрения, при этом косметические результаты значительно лучше, чем при стандартных резекциях молочной железы [13].

M.J. Silverstein et al. в 2015 г. впервые представили данные о применении «экстремальной онкопластики» больным, нуждающимся в мастэктомии [14]. Авторами проведен анализ лечения 66 больных РМЖ со средним диаметром опухолевого узла – 77 мм, которым выполнена экстремальная онкопластика и редукционная маммопластика с контралатеральной стороны. В контрольную группу были включены 245 больных с мультицентричным/мультифокальным ростом, со средним диаметром опухолевого узла – 23 мм (табл.). По мнению авторов, данная концепция является перспективным направлением, позволяющим сохранить молочную железу с использованием онкопластических методов у больных с большими (≥5 см), мультифокальными или мультицентрическими опухолевыми узлами и положительным нодальным статусом после НАЛТ (при наличии соответствующего соотношения размеров опухоли и молочной железы), что положительно влияет на качество жизни данной категории больных. Основываясь на исторических данных, авторы предсказали большую частоту местных рецидивов в данной группе без влияния на общую выживаемость. Аналогичные результаты были также получены в работах C.B. Koppiker et al. (2019) и B.C. Pearce et al. (2020) [15, 16].

Какова оптимальная ширина краев резекции после НАЛТ?

На международном конгрессе экспертов по первичной терапии раннего РМЖ (Санкт-Галлен, 2017 г.) был рассмотрен вопрос: должна ли опухоль молочной железы после рестадирования быть удалена в пределах размеров до НАЛТ, если планируется выполнение органосохраняющей операции с последующей лучевой терапией, с/без дальнейшей адъювантной лекарственной терапии. Экспертная группа определила, что объем опухоли должен определять объем резецируемой ткани и нет необходимости в удалении ткани молочной железы относительно первоначальных размеров опухолевого узла. В целом эксперты высказали приверженность стандарту «чистых» краев резекций после неоадъювантной лекарственной терапии.

Однако в случае мультифокальных или разбросанных остаточных опухолевых узлов многие исследователи высказывают мнение относительно удаления большего объема ткани молочной железы [17]. В 2018 г. J. Choi et al. проведен анализ взаимосвязи между шириной краев резекции после органосохраняющего лечения у пациенток, подвергшихся НАЛТ, с уровнем безрецидивной и общей выживаемости. В исследование включено 382 больных РМЖ I–III стадии, средний возраст – 51 год, средний диаметр опухолевого узла – 3 см.

Таблица/Table

Сравнение результатов онкопластических резекций молочной железы при больших размерах опухолевого узла и мультицентричном росте (M.J.Silverstein et al., 2015 [14])

Comparison of outcomes of oncoplastic breast surgeries in patients with large multicentric breast cancer (M.J. Silverstein et al., 2015 [14])

Исследуемый параметр/ The investigated parameter	Основная группа/ Study group (n=66)	Контрольная группа/ Control group (n=245)
Средний размер опухолевого узла, мм/ Average size of the tumor, mm	77	23
Негативные края резекции/ Negative resection margins	55 (86 %)	236 (96 %)
Края резекции 0,1–0,9 мм/ Resection margins 0.1–0.9 mm	19 (28,8 %)	19 (7,8 %)
Края резекции ≥1 мм/ Resection margins ≥1 mm	36 (88,6 %)	217 (54,5 %)
Число перерезекций/ Number of re-resections	6 (9,1 %)	17 (6,9 %)
Число мастэктомий/ Number of mastectomies	4 (6,1 %)	1 (0,4 %)
Частота рецидивов/ Recurrence rate	1 (1,5 %)	3 (1,2 %)
Период наблюдения/ Follow-up time	24 мес/ 24 months	24 мес/ 24 months

Полный клинический ответ был достигнут в 105 (27,5 %) случаях. Положительные края резекции отмечены в 8 (2,1 %); края резекции ≤1 мм – в 65 (17,0 %), 1,1–2 мм – в 30 (7,9 %), 2 мм – в 174 (45,5 %) наблюдениях. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 85,5 %, общая выживаемость – 90,8 %. Авторы не отметили значимых различий между безрецидивной и общей выживаемостью при ширине краев резекции более и менее 2 мм, а также при ширине краев более и менее 1 мм [18].

Несколько других работ, в рамках которых изучали влияние ширины краев резекций на прогноз у больных РМЖ после НАЛТ с последующей ОСО, показали неоднозначные результаты. По данным исследования R. Rouzier et. al. (1985–94 гг.), в которое было включено 257 пациенток, установлено, что при краях резекции ≤2 мм отмечалось повышение риска местного рецидива, при этом возраст больных был ≤40 лет, а размеры опухолевого узла ≥2 см. Авторами отмечено, что развитие местного рецидива является предикторным фактором для отдаленного метастазирования [19]. Напротив, в когортном исследовании M.A. Chen et. al., в которое включено 347 больных, не отмечено значимых различий в 5-летней безрецидивной выживаемости при ширине краев резекции более и менее 2 мм [11].

Важные данные получены A. Valachis et al., которые детерминировали потенциальные факторы риска развития локального и локорегионарного рецидивов у больных РМЖ после НАЛТ с последующей ОСО. При этом 10-летняя общая и безрецидивная выживаемость составили 6,5 и 10,3 %. Выделены четыре основных фактора риска, связанные с развитием локального рецидивирования: Her2/neu-позитивный и тройной негативный типы рака молочной железы; cN+; низкий патоморфологический ответ после НАЛТ в подмышечных лимфатических узлах; pN2 pN3. Также детерминированы два дополнительных прогностических фактора, при наличии которых повышается риск развития локорегионарного рецидивирования: cT3 → cT4, недостаточный ответ на НАЛТ в молочной железе. Авторы пришли к выводу, что ОСО после НАЛТ безопасны с онкологической точки зрения для большей части больных РМЖ [20].

Также согласно исследованию NSABPB-18, не отмечено значимой разницы в частоте развития рецидивов в группе ОСО после НАЛТ (7,9 % против 5,8 %, p=0,23). Кумулятивный риск локорегионарного рецидива у больных после НАЛТ, которым выполнены ОСО и РМЭ, составил 10,3 и 12,3 % соответственно. Отмечено, что разница связана с проведением дистанционной лучевой терапии после ОСО, что способствует снижению риска рецидивирования [21]. Данные двух независимых метаанализов не продемонстрировали значимых различий в частоте локорегионарных рецидивов у больных РМЖ после НАЛТ с последующей ОСО и адъювантной лекарственной терапией. Значимое повышение риска развития рецидива (20–30 %) отмечено у больных с полным клиническим ответом на НАЛТ, которым вместо ОСО проведена дистанционная лучевая терапия на область молочной железы в виде буста [22, 23].

Современная клиническая практика предполагает хирургическое лечение, даже если по данным инструментального исследования получен полный ответ на НАЛТ, поскольку это может не быть тождественно полному патоморфологическому ответу. В 2016 г. в международном исследовании проанализированы результаты хирургического лечения 9901 больной РМЖ. Из них НАЛТ была проведена 626 (6,3 %), хирургическое лечение на I этапе – 949 (10,2 %) пациенткам. Ширина краев резекции ≤1 мм наблюдалась у 111 больных после НАЛТ, что составило 17,7 % от общего числа больных РМЖ (54,9 %), и у больных, которые не ответили на НАЛТ (42,1 %). В 37 (16,5 %) случаях установлены положительные края резекции, в 32 (14,3 %) – ширина краев резекции составила ≤1 мм. Полученные результаты позволяют авторам утверждать, что приоритетной задачей для хирургов, планирующих ОСО после НАЛТ, является достижение чистоты краев резекции, однако удаление большего объема ткани не гарантирует чистоту краев резекции. В исследовании не были изучены показатели безрецидивной и общей выживаемости, что недостаточно для оценки оптимальной ширины краев резекции после ОСО после НАЛТ [24].

Заключение

Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что с онкологической точки зрения ОСО являются безопасным методом хирургического лечения и альтернативой РМЭ у больным РМЖ после НАЛТ. Однако необходимы дополнительные исследования для определения оптимальной безопасной ширины краев резекции молочной железы при ОСО после НАЛТ при полном и частичном клинических ответах.

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., Starinskij V.V., Petrova G.V.* Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow, 2019. 250 p. (in Russian)].

2. *Munhoz A.M., Montag E., Gemperli R.* Oncoplastic breast surgery: indications, techniques and perspectives. Gland Surg. 2013 Aug; 2(3): 143–57. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2013.08.02.

3. *Исмагилов А.Х., Ванесян А.С., Хамитов А.Р., Камалетдинов И.Ф.* Онкопластическая хирургия молочной железы: основы, классификация, алгоритм выполнения. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014; 4: 37–42. [*Ismagilov A.H., Vanesjan A.S., Hamitov A.R., Kamaletdinov I.F.* Oncoplastic breast surgery: fundamentals, classification, algorithm of realization. Tumors of Female Reproductive System. 2014; 4: 37–42. (in Russian)].

4. *Veronesi U., Banfi A., Salvadori B., Luini A., Saccozzi R., Zucali R., Marubini E., Del Vecchio M., Boracchi P., Marchini S.* Breast conservation

is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. Eur J Cancer. 1990; 26(6): 668–70. doi: 10.1016/0277-5379(90)90113-8.

5. *Пак Д.Д., Рассказова Е.А.* Органосохраняющие операции при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2011; 2: 22–27. [*Pak D.D., Rasskazova E.A.* Breast-conserving surgery in the breast cancer. Tumors of Female Reproductive System. 2011; 2: 22–27. (in Russian)].

6. *Зикиряходжаев А.Д., Чиссов В.И., Ермощенкова М.В., Сухотько А.С., Тукмаков А.Ю.* Методологические аспекты и результаты онкопластических резекций молочной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016; 2(5): 4–11. [*Zikiryahodjaev A.D., Chissov V.I., Ermoshchenkova M.V., Sukhotko A.S., Tukmakov A.Yu.* Methodological aspects and results of oncoplastic breast surgery. Oncology. Zhurnal im. P.A. Gercen. 2016; 2(5): 4–11. (in Russian)].

7. *Franceschini G., Martin Sanchez A., Di Leone A., Magno S., Moschella F., Accetta C., Masetti R.* New trends in breast cancer surgery: a therapeutic approach increasingly efficacy and respectful of the patient. G Chir. 2015 Jul-Aug; 36(4): 145–52. doi: 10.11138/gchir/2015.36.4.145.

8. *Ермощенкова М.В., Зикиряходжаев А.Д., Широких И.М., Тукмаков А.В., Масри А.А., Запиров М.М.* Хирургическая реабилитация больных раком молочной железы на различных этапах комбинированного и комплексного лечения. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2019; 3(8): 161–169. [*Ermoshchenkova M.V., Zikirjahodzhaev A.D., Shirokih I.M., Tukmakov A.V., Masri A.A., Zapirov M.M.* Surgical rehabilitation of patients with the breast cancer at different stages of combined and complex treatment. Oncology. Zhurnal im. P.A. Gercena. 2019; 3(8): 161–169. (in Russian)].

9. *Fitoussi A.D., Berry M.G., Famà F., Falcou M.C., Curnier A., Couturaud B., Reyal F., Salmon R.J.* Oncoplastic breast surgery for cancer: analysis of 540 consecutive cases [outcomes article]. Plast Reconstr Surg. 2010 Feb; 125(2): 454–462. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181c82d3e.

10. *Asgeirsson K.S., Rasheed T., McCulley S.J., Macmillan R.D.* Oncological and cosmetic outcomes of oncoplastic breast conserving surgery. Eur J Surg Oncol. 2005 Oct; 31(8): 817–23. doi: 10.1016/j.ejso.2005.05.010.

11. *Chen A.M., Meric-Bernstam F., Hunt K.K., Thames H.D., Oswald M.J., Outlaw E.D., Buchholz T.A.* Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: The M.D. Anderson cancer center experience. J Clin Oncol. 2004; 12(22): 2303–12.

12. *Boughey J.C., Peintinger F., Meric-Bernstam F., Perry A.C., Hunt K.K., Babiera G.V., Singletary S.E., Bedrosian I., Lucci A., Buzdar A.U., Pusztai L., Kuerer H.M.* Impact of preoperative versus postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer. Ann Surg. 2006 Sep; 244(3): 464–70. doi: 10.1097/01.sla.0000234897.38950.5c.

13. *Mazouni C., Naveau A., Kane A., Dunant A., Garbay J.R., Leymarie N., Sarfati B., Delaloge S., Rimareix F.* The role of oncoplastic breast surgery in the management of breast cancer treated with primary chemotherapy. Breast. 2013 Dec; 22(6): 1189–93. doi: 10.1016/j.breast.2013.07.055.

14. *Silverstein M.J., Savalia N., Khan S., Ryan J.* Extreme oncoplasty: breast conservation for patients who need mastectomy. Breast J. 2015 Jan-Feb; 21(1): 52–9. doi: 10.1111/tbj.12356.

15. *Koppiker C.B., Noor A.U., Dixit S., Busheri L., Sharan G., Dhar U., Allampati H.K., Nare S.* Extreme Oncoplastic Surgery for Multifocal/Multicentric and Locally Advanced Breast Cancer. Int J Breast Cancer. 2019 Feb 20; 2019: 4262589. doi: 10.1155/2019/4262589.

16. *Pearce B.C.S., Fiddes R.N., Paramanathan N., Chand N., Laws S.A.M., Rainsbury R.M.* Extreme oncoplastic conservation is a safe new alternative to mastectomy. Eur J Surg Oncol. 2020; 46(1): 71–76. doi: 10.1016/j.ejso.2019.09.004.

17. *Curigliano G., Burstein H.J., Winer E.P., Gnant M., Dubsky P., Loibl S., Colleoni M., Regan M.M., Piccart-Gebhart M., Senn H.J., Thürlimann B.; St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017, André F., Baselga J., Bergh J., Bonnefoi H., Brucker S.Y., Cardoso F., Carey L., Ciruelos E., Cuzick J., Denkert C., Di Leo A., Ejlertsen B., Francis P., Galimberti V., Garber J., Gulluoglu B., Goodwin P., Harbeck N., Hayes D.F., Huang C.S., Huober J., Hussein K., Jassem J., Jiang Z., Karlsson P., Morrow M., Orecchia R., Osborne K.C., Pagani O., Partridge A.H., Pritchard K., Ro J., Rutgers E.J.T., Sedlmayer F., Semiglazov V., Shao Z., Smith I., Toi M., Tutt A., Viale G., Watanabe T., Whelan T.J., Xu B.* De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Ann Oncol. 2017; 28(8): 1700–12. doi: 10.1093/annonc/mdx308.

18. *Choi J., Laws A., Hu J., Barry W., Golshan M., King T.* Margins in Breast-Conserving Surgery After Neoadjuvant Therapy. Ann Surg Oncol. 2018 Nov; 25(12): 3541–3547. doi: 10.1245/s10434-018-6702-4.

19. *Rouzier R., Extra J.M., Carton M., Falcou M.C., Vincent-Salomon A., Fourquet A., Pouillart P., Bourstyn E.* Primary chemotherapy for operable breast cancer: incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. J Clin Oncol. 2001 Sep 15; 19(18): 3828–35. doi: 10.1200/JCO.2001.19.18.3828.

20. *Valachis A., Mamounas E.P., Mittendorf E.A., Hayashi N., Ishitobi M., Natoli C., Fitzal F., Rubio I.T., Tiezzi D.G., Shin H.C., Anderson S.J., Hunt K.K., Matsuda N., Ohsumi S., Totomi A., Nilsson C.* Risk factors for locoregional disease recurrence after breast-conserving therapy in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: An international collaboration and individual patient meta-analysis. Cancer. 2018; 124(14): 2923–30. doi: 10.1002/cncr.31518.

21. *Mamounas E.P., Anderson S.J., Dignam J.J., Bear H.D., Julian T.B., Geyer C.E.Jr., Taghian A., Wickerham D.L., Wolmark N.* Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. J Clin Oncol. 2012 Nov 10; 30(32): 3960–6. doi: 10.1200/JCO.2011.40.8369.

22. *Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J.P.* Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2005; 97(3): 188–94. doi: 10.1093/jnci/dji021.

23. *Mieog J.S., van der Hage J.A., van de Velde C.J.* Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. Br J Surg. 2007; 94(10): 1189–200. doi: 10.1002/bjs.5894.

24. *Volders J.H., Haloua M.H., Krekel N.M., Negenborn V.L., Barbé E., Sietses C., Jóźwiak K., Meijer S., van den Tol M.P.; the nationwide network and registry of histo- and cytopathology in the Netherlands (PALGA).* Neoadjuvant chemotherapy in breast-conserving surgery – Consequences on margin status and excision volumes: A nationwide pathology study. Eur J Surg Oncol. 2016 Jul; 42(7): 986–93. doi: 10.1016/j.ejso.2016.02.252.

Поступила/Received 10.02.2020
Принята в печать/Accepted 26.02.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Босиева Алана Руслановна, аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1090-7281. ORCID: 0000-0003-0993-8866.

Ермощенкова Мария Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины ПМГМУ им. И.М. Сеченова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2557-7700. AuthorID (РИНЦ): 555225. ORCID: 0000-0002-4178-9592.

Волченко Надежда Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом онкоморфологии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 29065. ORCID: 0000-0003-0421-4172.

Зикиряходжаев Азизжон Дильшодович, доктор медицинских наук, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины ПМГМУ им. И.М. Сеченова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8421-0364. AuthorID (РИНЦ): 701248. ORCID: 0000-0001-7141-2502.

ВКЛАД АВТОРОВ

Босиева Алана Руслановна: сбор и обработка материалов, статистическая обработка данных, написание текста.
Ермощенкова Мария Владимировна: разработка концепции и дизайна исследования, статистическая обработка данных, редактирование текста.
Волченко Надежда Николаевна: разработка концепции и дизайна исследования.
Зикиряходжаев Азизжон Дильшодович: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alana R. Bosieva, MD, PhD, Researcher, Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin; The Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen – branch of the FSBI «NMITs radiology» of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-0993-8866.
Maria V. Ermoshchenkova, MD, PhD, Researcher, Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen – branch of the FSBI «NMITs radiology» of the Ministry of Health of Russia; Assistant Professor, Federal State Autonomous Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4178-9592.
Nadezhda N. Volchenko, MD, Head of Oncomorphology Department of the Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen – branch of the FSBI «NMITs radiology» of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-0421-4172.
Azizzhon D. Zikiryakhodzhayev, MD, DSc, Head of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen – branch of the FSBI «NMITs radiology», Ministry of Health of Russia; Assistant Professor, Federal State Autonomous Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7141-2502.

AUTHOR CONTRIBUTION

Alana R. Bosieva: data collection and analysis, statistical analysis, writing of the manuscript.
Maria V. Ermoshchenkova: study conception and design, statistical analysis, text editing.
Nadezhda N. Volchenko: study conception and design.
Azizzhon D. Zikiryakhodzhayev: study conception and design, text editing.

Funding
This study required no additional funding.
Conflict of interest
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-122-129
УДК: 618.146-006.6-08:615.832

Для цитирования: *Шпилева О.В., Коломиец Л.А., Старцева Ж.А., Чуруксаева О.Н.* Локальная гипертермия в лечении местнораспространенного рака шейки матки: современное состояние проблемы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 122–129. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-122-129
For citation: *Shpileva O.V., Kolomiets L.A., Startseva Zh.A., Churuksaeva O.N.* Local hyperthermia in the treatmnet of locally advanced cervical cancer: current view on the problem. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 122–129. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-122-129

ЛОКАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

О.В. Шпилева[1], Л.А. Коломиец[1,2], Ж.А. Старцева[1], О.Н. Чуруксаева[1]

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия[1]
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: OVShpileva@yandex.ru[1]
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия[2]
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2[2]

Аннотация

Цель исследования – обобщение имеющихся данных об использовании локальной гипертермии в лечении местнораспространенного рака шейки матки, комбинации данного метода с химио- и лучевой терапией, а также анализ отдаленных результатов лечения. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary (включались публикации с 2003 по 2020 г., при анализе исторических аспектов использовались статьи с 1987 г.). **Результаты.** В обзоре рассматриваются механизмы биологической эффективности локальной гипертермии, вопросы терапевтического влияния гипертермии на опухоль при проведении химио- и лучевой терапии. Анализ термобиологических эффектов локальной гипертермии показывает, что она является мощным сенсибилизатором канцероцидного действия лучевой и химиотерапии. Повышение радиочувствительности опухоли обусловлено ингибированием процессов репарации поврежденных цепочек ДНК. Гипертермия усиливает перфузию и оксигенацию гипоксических опухолевых клеток, что также повышает радиочувствительность опухоли. Вместе с тем при проведении химиотерапии локальная гипертермия за счет улучшения внутриопухолевого кровотока обеспечивает максимальную адресную доставку цитостатиков в опухоль, в результате чего повышается эффективность лечения. Кроме того, локальная гипертермия оказывает прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки. В историческом аспекте проведен анализ рандомизированных исследований по использованию гипертермии в лечении местнораспространенного рака шейки матки, представлены непосредственные и отдаленные результаты, демонстрирующие положительное влияние гипертермического воздействия. **Заключение.** Локальная гипертермия в сочетании с химио- и/или лучевой терапией является перспективным направлением в лечении больных местнораспространенным раком шейки матки, так как позволяет достоверно улучшить результаты лечения, не оказывая существенного влияния на частоту ранних и поздних нежелательных явлений. Однако, несмотря на имеющийся мировой опыт, на сегодняшний день не существует единых методических подходов к проведению локальной гипертермии, в связи с чем требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: местнораспространенный рак шейки матки, локальная гипертермия, лучевая терапия, химиотерапия.

Шпилева Ольга Владимировна, OVShpileva@yandex.ru

LOCAL HYPERTHERMIA IN THE TREATMNET OF LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER: CURRENT VIEW ON THE PROBLEM

O.V. Shpileva[1], L.A. Kolomiets[1,2], Zh.A. Startseva[1], O.N. Churuksaeva[1]

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[1]
5, Kooperativny per., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: OVShpileva@yandex.ru[1]
Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia[2]
2, Moskovsky trakt, 634050, Tomsk, Russia[2]

Abstract

The purpose of the study was to review available data on the combined use of local hyperthermia and chemotherapy/radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer, as well as to analyze long-term treatment outcomes. **Material and Methods.** A systemic literature review was conducted using Medline, Cochrane Library, and Elibrary databases in the interval time between 2003 and 2020. **Results.** The review describes the mechanisms of biological efficiency of local hyperthermia and evaluates the effect of hyperthermia combined with chemotherapy and radiation therapy on cancer cells. Analysis of the thermobiological effects of local hyperthermia indicates that it is a potent sensitizer of cell killing by ionizing radiation and chemotherapy. The increase in tumor radiosensitivity is caused by the inhibition of the repair processes of damaged DNA strands. Hyperthermia enhances perfusion and oxygenation of hypoxic tumor cells with a consecutive increase in tumor radiosensitivity. During chemotherapy, local hyperthermia ensures the maximum targeted delivery of cytotoxic agents to the tumor, thus increasing the effectiveness of treatment. Moreover, local hyperthermia has a direct cytotoxic effect on tumor cells. Randomized trials on the use of hyperthermia in the treatment of locally advanced cervical cancer have shown positive immediate and long-term treatment outcomes. **Conclusion.** Local hyperthermia combined with chemotherapy and radiation therapy is a promising treatment modality for locally advanced cervical cancer, because it can significantly improve treatment outcomes and reduce the frequency of early and late adverse effects. However, despite the available world experience, there are no unified methodological approaches to local hyperthermia, and therefore further research is required.

Key words: locally advanced cervical cancer, local hyperthermia, radiation therapy, chemotherapy.

Рак шейки матки (РШМ) относится к наиболее распространенным злокачественным опухолям среди женского населения в мире [1]. В России у женщин данная патология занимает 5-е место в структуре онкологических заболеваний (5,2 %) и 2-е место среди всех новообразований половых органов [2], местнораспространенный РШМ выявляется в 37,7 % случаев [3].

Единственным стандартизованным методом лечения местнораспространенного рака шейки матки (МРРШМ) в течение многих десятилетий является сочетанная лучевая терапия (СЛТ) в комбинации с химиотерапией, но 5-летняя выживаемость больных продолжает оставаться низкой (17–62 %), что свидетельствует о резистентности опухоли к проводимому лечению [4–6]. Неудовлетворенность результатами лучевой терапии (ЛТ) у больных МРРШМ является причиной более широкого применения комбинированного метода лечения. В последние годы активно ведется поиск способов повышения эффективности противоопухолевого лечения больных МРРШМ. Для усиления повреждающего эффекта ЛТ и ускорения темпов регрессии опухоли применяются различные методы радиомодификации, которые подразделяются на физические (гипербарическая оксигенация, общая и локальная гипертермия, искусственная гипоксия) и химические (электроноакцепторные соединения метронидазол, противоопухолевые лекарственные препараты, гипергликемия и др.). Одним из перспективных направлений при лечении МРРШМ считается применение локальной гипертермии (ЛГ) [7–9].

Биологические механизмы действия локальной гипертермии

Эффективность использования ЛГ основана на ряде особенностей, присущих опухолевой ткани. Прежде всего, она обладает патологической сосудистой сетью с пониженной функцией вазорегуляторных механизмов. Вследствие неэффективного кровотока и нарушения транспорта кислорода опухоль находится в состоянии хронической ишемии и гипоксии, что является одним из механизмов развития радиорезистентности. Так, опухолевые гипоксические клетки в 3 раза более устойчивы к ионизирующему излучению, чем обычные клетки. Вместе с тем опухоль является более термочувствительной, чем здоровые нормальные ткани. В процессе ЛГ из-за ослабленного

внутриопухолевого кровотока, что способствует медленному отведению тепла, происходит более быстрое достижение необходимой температуры в опухолевом узле [10–12].

Следует отметить, что биологические эффекты ЛГ во многом зависят от выбранного температурного режима и степени нарушения микроциркуляции в тканях. Так, при умеренных температурах (≤42 °С) усиливаются кровоток и оксигенация опухоли, активизируются основные обменные процессы [11]. За счет улучшения перфузии ЛГ позволяет повысить доставку клеток иммунной системы (натуральных киллеров) непосредственно в опухолевую ткань. При более высоких температурах (42–43 °С) в сосудах опухоли наблюдается снижение кровотока вплоть до развития стаза, что способствует аккумуляции тепла по сравнению с нормальными тканями, имеющими высокий кровоток. В результате сокращения кровотока в опухоли снижается содержание в ней кислорода, происходит сдвиг pH в кислую сторону и возникают выраженные изменения различных клеточных структур, нарушается процесс регенерации клеток, находящихся в сублетальном состоянии, за счет ингибирования процессов репарации поврежденных цепочек ДНК [12]. Кроме того, под воздействием температур в диапазоне 40–43 °С происходит истощение запасов АТФ и энергопотенциала опухолевых клеток, возникает изменение S-фазы клеточного цикла, приводящее к блокированию митозов в опухоли. Вышеперечисленные факторы вызывают повреждение опухолевой ткани и изменяют её устойчивость к другим внешним факторам, таким как ионизирующее излучение и химиотерапевтические агенты.

Влияние локальной гипертермии на эффективность химиотерапии

При совместном использовании ЛГ и лекарственных противоопухолевых препаратов отмечается более выраженный цитостатический эффект за счет улучшения доставки химиопрепаратов в ткань опухоли, так как в результате гипертермии происходит усиление внутриопухолевого кровотока. Помимо адресного поступления химиопрепаратов при воздействии ЛГ происходит термозависимая активизация специфического и неспецифического трансмембранного транспорта лекарственных препаратов, что обусловлено дестабилизацией мембран и повышением мембранной проницаемости [13–15].

Эффективность химиотерапии при ЛГ определяется рядом факторов. Существуют общие для всех химиопрепаратов закономерности модификации, основанные на изменении уровня доставки препарата в ткани, и специфические – индивидуальные для каждого лекарственного агента, основанные на его физико-химических свойствах. В частности, взаимодействие ЛГ с цисплатином характеризуется синергизмом, т.е. увеличением цитостатического эффекта химиопрепарата. Вместе с тем для некоторых химиопрепаратов, таких как таксаны, 5-ФУ и метотрексат, специфичным является диссинергизм – снижение цитостатических эффектов на фоне применения ЛГ [16]. В целом ЛГ позволяет повысить эффективность химиотерапии в 1,5–2,5 раза, благодаря чему в ряде случаев возможно снижение дозировки цитостатика без потери контроля над заболеванием. Необходимо отметить, что для обеспечения максимального клинического эффекта сеансы ЛГ следует проводить одновременно с введением химиопрепаратов или сразу после инфузии цитостатиков, когда достигается максимальная концентрация лекарственных препаратов [17]. Таким образом, с учетом физико-химических свойств отдельных цитостатиков ЛГ позволяет повысить противоопухолевую эффективность химиотерапии.

Преимущества сочетания локальной гипертермии и лучевой терапии

Проведение ЛТ в условиях ЛГ является обоснованной альтернативой химиолучевому лечению у больных МРРШМ, которые имеют противопоказания к химиотерапии, так как термолучевая терапия (ТЛТ) обеспечивает аналогичные показатели выживаемости [7–9, 18]. Одним из важных эффектов ЛГ является снижение радиорезистентности опухоли за счет увеличения её перфузии и оксигенации, что усиливает повреждающее действие ионизирующего излучения [19, 20]. Повышение радиочувствительности опухоли также обусловлено ингибированием процессов репарации ДНК, изменением ядерной агрегации белков и порядковой организации хроматина. Доказано, что ЛТ и ЛГ дополняют друг друга: в результате проведения ЛТ образуются свободные радикалы, повреждающие ДНК опухолевых клеток, а локальная ГТ ингибирует её репарацию. В связи с этим при ТЛТ сначала проводится сеанс ЛГ, чтобы к началу ЛТ из-за теплового воздействия ферменты репарации (система репликаз) уже были повреждены [19–21].

В клинической практике интервал между сеансами ЛГ и дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) варьирует от 30 мин до 4 ч. В то же время по результатам рандомизированного исследования RADCHOK [18] было показано, что более длительный промежуток между сеансом ЛГ и ДЛТ приводит к снижению радиочувствительности опухоли. Это первое клиническое исследование, которое продемонстрировало влияние временного интервала на исход лечения у больных с запущенным РШМ. Кроме того, результаты как однофакторного, так и многофакторного анализа показывают, что короткий промежуток времени между сеансом локальной ГТ и ЛТ приводит к снижению частоты местных рецидивов и повышению общей выживаемости (ОВ) больных [22].

Локальная гипертермия в лечении местнораспространенного рака шейки матки

В мировой литературе имеется ряд работ, посвященных использованию ЛГ в лечении больных МРРШМ. В рандомизированном исследовании S. Sharma et al. [23] были представлены результаты лечения 50 больных РШМ (FIGO, IIA–IIIB стадия). Больные были распределены на 2 группы: в I группе (n=25) проводилась ЛТ, во II группе (n=25) применялись ЛТ и ЛГ. Сочетанная ЛТ включала ДЛТ до суммарной очаговой дозы 45 Гр (20 фракций в течение 4 нед) и внутриполостное облучение в дозе 20–35 Гр. Одновременно с курсом ЛТ проводилась емкостная гипертермия (27 МГц) с использованием активного вагинального и пассивного наружного электрода. Гипертермическое воздействие осуществлялось 3 раза в нед (всего 12 сеансов) непосредственно перед ДЛТ. Температура поддерживалась в пределах 42–43 °С, а продолжительность нагрева составляла 30 мин. Период наблюдения за больными после завершения лечения – 18 мес. Было показано, что локальный контроль при ТЛТ был лучше и составил 70 %, чем при ЛТ, – 50 %, однако статистически значимых отличий достигнуто не было. Вместе с тем количество отдаленных метастазов при ТЛТ было больше относительно ЛТ – 17,4 и 4,3 % соответственно.

В исследование N.R. Datta et al. [24] вошло 53 больных РШМ IIIB стадии, которые получали ЛТ (n=26) или ЛТ в сочетании с ЛГ (n=27). Лучевая терапия проводилась в разовой очаговой дозе 2 Гр до СОД 60–70 Гр. Перед ЛТ применялась емкостная ЛГ (27 МГц) с использованием наружных электродов, 2 раза в неделю (всего 10 сеансов), в течение 45 мин, температура в цервикальном канале находилась на уровне 42,5 °С. При проведении ЛТ за счет дополнительного использования ЛГ авторам удалось повысить частоту полных ответов опухоли с 58 до 74 %, а также значимо увеличить 2-летнюю безрецидивную выживаемость – с 27 до 59 %.

В рандомизированном исследовании H.W. Chen et al. [25] были представлены результаты лечения 60 больных РШМ IIB–IIIB стадии. В I группе (n=30) применялась ЛТ, во II группе (n=30) в дополнение к ЛТ проводилась ЛГ. Сочетанная ЛТ включала ДЛТ в разовой дозе 2 Гр до СОД 40 Гр и высокодозное внутриполостное облучение в разовой дозе 5–10 Гр до СОД 25–60 Гр. ЛГ осуществлялась через 1 час после ДЛТ, 2 раза в нед (всего 6 сеансов), продолжительность нагрева 45 мин, температура – 42°С. Показано, что полный ответ опухоли был выше при ТЛТ – 60 %, чем при ЛТ, – 46,7 %, но значимых различий не получено (p=0,302).

В исследование Y. Harima et al. [26] включены 40 больных РШМ IIIB стадии (по FIGO), которые были распределены на 2 группы: в I группе (n=20) применялась ЛТ, во II группе (n=20) – ТЛТ. Во всех случаях выполнялась СЛТ на область малого таза: ДЛТ в разовой дозе 1,8 Гр до СОД 52,2 Гр и высокодозная внутриполостная ЛТ в разовой дозе 7,5 Гр до СОД 30 Гр. Во II группе больных после дистанционного облучения проводилась емкостная гипертермия (8 МГц, Thermotron) с использованием наружных электродов: 1 раз в нед (всего 3 сеанса) в течение 60 мин при температуре 40,6 °С. Полный ответ опухоли в группе ТЛТ был значимо выше, чем в группе ЛТ, – 80 против 50 % соответственно (p=0,048). Общая и безрецидивная 3-летняя выживаемость больных также была лучше после ТЛТ – 58,2 и 63,6 %, чем после ЛТ, – 48,1 и 45 % соответственно, но эти различия не были значимыми. Вместе с тем результаты 3-летнего локального контроля значимо лучше были после ТЛТ относительно ЛТ – 79,7 % против 48,5 % (p=0,048).

J. Van der Zee et al. опубликовали 2 статьи [27, 28], в которых были представлены результаты многоцентрового рандомизированного исследования (The Dutch Deep Hyperthermia Trial), включавшего 114 больных РШМ IIB–IVA стадии (по FIGO). Сочетанная ЛТ включала ДЛТ в разовой дозе 1,8–2 Гр до СОД 46–50,4 Гр и внутриполостное облучение – высокодозное (17 Гр, n=38) или низкодозное (20–30 Гр, n=53). Электромагнитная ЛГ (70–120 МГц) проводилась после дистанционного облучения, 1 раз в нед (всего 5 сеансов), в течение 60–90 мин, температура – 42 °С. Показано, что полный ответ опухоли значимо выше после ТЛТ относительно ЛТ – 83 против 57 % (p=0,003). Кроме того, в результате ТЛТ 3-летний локальный контроль и общая выживаемость составили 61 и 51 %, что значимо выше, чем при ЛТ, – 41 и 27 % соответственно (p=0,009). В последующем по результатам 12-летнего наблюдения подтверждено, что эта тенденция сохранялась, результаты локального контроля оставились лучше после ТЛТ относительно ЛТ – 56 против 37 % (p=0,01), выживаемость – 37 против 20 % (p=0,03) [29]. При этом не было зафиксировано различий в частоте острых лучевых реакций и поздних лучевых осложнений. Таким образом, за счет дополнительного использования ЛГ удалось значимо повысить не только непосредственную эффективность ЛТ, но и общую выживаемость больных. В связи с этим в настоящее время в Нидерландах сочетание ЛТ с ЛГ является стандартным методом лечения распространенного РШМ [30].

A. Vasanthan et al. [31] представили результаты многоцентрового рандомизированного исследования, спонсируемого МАГАТЭ, которое не выявило различий в локальном контроле и показателях выживаемости при использовании ТЛТ и ЛТ. В исследование включено 110 больных РШМ IIB–IVA стадии (по FIGO). ЛГ осуществлялась при помощи радиочастотных (8 МГц) емкостных нагревательных аппаратов, 1 раз в нед (от 5 до 7 сеансов), примерно в 50 % случаев применялся интравагинальный электрод, средняя температура – 41,6 °С

(38,1–42 °C), продолжительность нагрева – 60 мин. Следует отметить, что СЛТ и ЛГ проводились на разных аппаратах с использованием различных протоколов лечения, ДЛТ применялась в разовой дозе 1,8–2 Гр до СОД 50 Гр (0–70), доза внутриполостного облучения отличалась в разных центрах, а локальная ГТ могла проводиться как до, так и после ДЛТ. В связи с этим данное исследование было подвергнуто критике на международном уровне из-за сомнений относительно адекватности нагрева опухоли и сопоставимости групп больных.

Аналогичные результаты получены A. Zolciak-Siwinska et al. [32]. В исследование было включено 205 больных РШМ II–III стадии (по FIGO), составивших 2 группы: в I группе (n=109) проводилась интерстициальная брахитерапия; во II группе (n=96 больных) – интерстициальная брахитерапия и электромагнитная емкостная (0,5 МГц) гипертермия, которая осуществлялась 1 раз в нед при температуре 42,5 °C и продолжительности нагрева 45 мин. Для ЛГ использовались наружный пассивный электрод и несколько активных электродов (1 – в полость шейки матки и 2–6 игольчатых электрода в опухоль). При анализе результатов в сравниваемых группах не выявлено различий в показателях локального контроля и безрецидивной выживаемости.

Основываясь на данных голландских [27–29] и азиатских [24, 26] исследователей, можно сделать вывод о том, что ЛГ в сочетании с ЛТ позволяет значимо повысить объективный ответ опухоли, показатели локального контроля и улучшить выживаемость больных МРРШМ относительно ЛТ. В метаанализе Cochrane [7] также продемонстрировано значимое улучшение эффекта от ЛТ за счет использования ЛГ, особенно при РШМ IIIB стадии. Положительные результаты применения ТХЛ получены в работах и других авторов [23, 25], однако из-за небольшого объема выборки достоверности отличий достигнуто не было. Отсутствие эффекта от ЛГ, зафиксированное только в 2 исследованиях [31, 32], было обусловлено неоднородностью групп больных, отличиями в аппаратуре и протоколах гипертермического воздействия (вид источника излучения, рабочая частота, тип электродов, диапазон температур, экспозиция и кратность процедур).

Дальнейшие исследования были посвящены оценке эффективности ЛГ при совместном использовании с химиолучевой терапией (ХЛТ). В рандомизированном исследовании H.W. Chen et al. [25] проводилось сравнение термохимиолучевой терапии (ТХЛТ) с ХЛТ, ТЛТ и только ЛТ. Каждая группа состояла из 39 больных. Химиотерапия включала цисплатин 30 мг в 1–3-й дни, 5-фторурацил 500 мг в 1–3-й дни и винкристин 1 мг в 8 и 15-й дни цикла. Полный ответ опухоли был максимальным при использовании ТХЛТ – 83,3 % и минимальным при проведении ЛТ – 46,7 % (p=0,001). В многоцентровом исследовании по изучению ТХЛТ [33], включающем 68 больных РШМ, полный ответ опухоли достиг 89,7 %, локальный контроль – 58,8 %, при этом 69,1 % больных пережили запланированный период наблюдения (медиана – 81 мес). По данным метаанализа [34], в который вошло 9 исследований по сравнению ТХЛТ и ХЛТ, показано значимое увеличение 1- и 2-летней выживаемости (p=0,01) при использовании ТХЛТ. Следует отметить, что достоверных отличий по уровню нежелательных явлений при ТХЛТ и ХЛТ не отмечено.

В многоцентровом рандомизированном исследовании Y. Harima et al. [35] представлены результаты лечения 101 больной РШМ IB–IVA стадии (по FIGO). В I группе больные получали ХЛТ, во II группе – ТХЛТ. Показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости при ТХЛТ составили 77,8 и 70,8 % соответственно, что было выше, чем при ХЛТ, – 64,8 и 60,6 % соответственно. Полный ответ опухоли значимо чаще наблюдался при ТХЛТ, чем при ХЛТ, – 88 и 77,6 % соответственно (p=0,047). При этом ТХЛТ удовлетворительно переносилась и не повышала частоту ранних лучевых реакций и поздних лучевых осложнений по сравнению с ХЛТ.

В 2019 г. были опубликованы результаты III фазы рандомизированного исследования C.A. Minnaar et al. [36], в которое вошли 210 больных РШМ IIB–IIIB стадии (по FIGO). Больные распределялись на две группы: в I группе (n=104) получали ХЛТ и ЛГ; во II группе (n=106) – ХЛТ. Сочетанная ЛТ включала ДЛТ в разовой дозе 2 Гр до СОД 50 Гр и высокодозную брахитерапию в разовой дозе 8 Гр до СОД 24 Гр. Химиотерапия проводилась цисплатином в дозе 80 мг/м^2, 2 цикла с интервалом в 21 день. Гипертермия осуществлялась с помощью емкостного нагревательного прибора Oncotherm (13,56 МГц) 2 раза в нед (10 сеансов) за 30 мин до дистанционного облучения, на протяжении 55 мин при температуре 42,5 °C. Период наблюдения после завершения лечения составил 6 мес. Показано, что полный ответ опухоли в группе ТХЛТ был достоверно выше – 45,5 %, чем при ХЛТ, – 24,1 % (p=0,003). Безрецидивная выживаемость в группе ТХЛТ была также значимо выше, чем в группе ХЛТ, – 38,6 против 19,8 % соответственно (p=0,003). Вместе с тем достоверных различий по количеству лучевых осложнений и уровню качества жизни между группами не выявлено.

В 2020 г. Y. Wang et al. [37] представили данные по оценке эффективности и переносимости ТХЛТ. В исследование включено 373 больных РШМ IB–IV стадии (по FIGO), разделенных на 2 группы: в I группе проводилась ХЛТ, во II группе – ХЛТ в сочетании с ЛГ. Показано значимое увеличение общей 5-летней выживаемости в группе ТХЛТ – до 81,9 % по сравнению с группой ХЛТ – 72,3 % (p=0,04). Между группами не отмечено существенной разницы по количеству ранних лучевых реакций и поздних лучевых осложнений.

Результаты проведенных исследований демонстрируют, что эффективность ЛГ напрямую зависит от физико-технических параметров используемых нагревательных аппаратов (частота и вид излучения, мощность дозы, тип электродов) и протоколов гипертермического воздействия (уровень температуры, длительность и количество сеансов). В частности, в многоцентровом рандомизированном исследовании T. Ohguri et al. [38], в котором проводилось сравнение ТХЛТ и ХЛТ, показано, что если в процессе ЛГ достигалась необходимая температурная доза (CEM43T90≥1), то полный ответ опухоли и 5-летняя безрецидивная выживаемость были значимо выше, чем при ХЛТ (p=0,036), и наоборот, если температурная доза при гипертермии была низкая (CEM43T90<1), то разницы в ответе опухоли и в показателях выживаемости между группами не наблюдалось.

В отделении гинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2014 г. проводится исследование по оценке эффективности и переносимости ТХЛТ у 40 больных РШМ IIB–IIIB стадии (по FIGO). Сочетанная ЛТ включает ДЛТ в разовой дозе 2 Гр до СОД 46 Гр и внутриполостную ЛТ в разовой дозе 5 Гр до СОД 50 Гр. Одновременно с ЛТ проводится введение цисплатина в дозе 40 мг/м^2 1 раз в нед (суммарная доза не менее 300 мг). ЛГ осуществляется на аппарате Celsius TCS (Германия) 2 раза в нед (всего 10 сеансов) при температуре ≥42 ºС и продолжительности нагрева 40–60 мин. Объективный ответ опухоли на ТХЛТ был достаточно высоким и составил 95 %, включая полную и частичную регрессию, равную 27,5 и 67,5 % соответственно. При этом частота лучевых реакций после ТХЛТ достоверно не отличалась от таковой после ХЛТ. Оценка влияния ТХЛТ на выживаемость больных будет представлена позднее по завершении анализа отдаленных результатов.

Таким образом, несмотря на многолетний опыт применения ЛГ в медицинской практике, в том числе при лечении МРРШМ, сохраняется интерес к данному виду терапии, о чем свидетельствует возрастающее количество клинических исследований. Гипертермическое воздействие в лечении больных МРРШМ с использованием ЛТ и/или химиотерапии является перспективным направлением, так как позволяет значимо улучшить результаты лечения без увеличения частоты нежелательных явлений. В то же время, несмотря на проведенные исследования, клинические рекомендации по использованию ЛГ у больных МРРШМ отсутствуют. На текущий момент не отработаны единые методические подходы к проведению ЛГ (способы и техники нагрева, длительность сеанса, необходимые температуры и общее количество процедур). Очевидно, что для решения этих вопросов необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Globocan 2018:* Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in November 2018 [Internet]. URL: http://globocan.iarc.fr (cited 05.02.2018).

2. *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)].

3. *World Health Organization.* Cervical Cancer – Early Diagnosis and Screening. Geneva, Switzerland, 2018.

4. *Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration.* Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. J Clin Oncol. 2008 Dec 10; 26(35): 5802–12. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4368.

5. *Hanna T.P., Delaney G.P., Barton M.B.* The population benefit of radiotherapy for gynaecological cancer: Local control and survival estimates. Radiother Oncol. 2016 Sep; 120(3): 370–377. doi: 10.1016/j.radonc.2016.04.008.

6. *Li H., Wu X., Cheng X.* Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer. J Gynecol Oncol. 2016; 27(4): e43. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e43.

7. *Lutgens L., van der Zee J., Pijls-Johannesma M., De Haas-Kock D.F., Buijsen J., Mastrigt G.A., Lammering G., De Ruysscher D.K., Lambin P.* Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20; (1): CD006377. doi: 10.1002/14651858.CD006377.pub2.

8. *Datta N.R., Stutz E., Gomez S., Bodis S.* Efficacy and Safety Evaluation of the Various Therapeutic Options in Locally Advanced Cervix Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019 Feb 1; 103(2): 411–437. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.09.037.

9. *Datta N.R., Kok H.P., Crezee H., Gaipl U.S., Bodis S.* Integrating Loco-Regional Hyperthermia Into the Current Oncology Practice: SWOT and TOWS Analyses. Front Oncol. 2020 Jun 12; 10: 819. doi: 10.3389/fonc.2020.00819.

10. *Ihara M., Takeshita S., Okaichi K., Okumura Y., Ohnishi T.* Heat exposure enhances radiosensitivity by depressing DNA-PK kinase activity during double strand break repair. Int J Hyperthermia. 2014 Mar; 30(2): 102–9. doi: 10.3109/02656736.2014.887793.

11. *Datta N.R., Ordóñez S.G., Gaipl U.S., Paulides M.M., Crezee H., Gellermann J., Marder D., Puric E., Bodis S.* Local hyperthermia combined with radiotherapy and-/or chemotherapy: recent advances and promises for the future. Cancer Treat Rev. 2015 Nov; 41(9): 742–53. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.05.009.

12. *Dewhirst M.W., Lee C.T., Ashcraft K.A.* The future of biology in driving the field of hyperthermia. Int J Hyperthermia. 2016; 32(1): 4–13. doi: 10.3109/02656736.2015.1091093.

13. *Kuo M.T.* Redox regulation of multidrug resistance in cancer chemotherapy: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. Antioxid Redox Signal. 2009 Jan; 11(1): 99–133. doi: 10.1089/ars.2008.2095.

14. *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.

15. *van den Tempel N., Horsman M.R., Kanaar R.* Improving efficacy of hyperthermia in oncology by exploiting biological mechanisms. Int J Hyperthermia. 2016; 32(4): 446–54. doi: 10.3109/02656736.2016.1157216.

16. *Weiss C., Engehausen D.G., Krause F.S., Papadopoulos T., Dunst J., Sauer R., Rödel C.* Radiochemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil after transurethral surgery in patients with bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Jul 15; 68(4): 1072–80. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.054.

17. *Westermann A.M.* Cisplatin combined with radiation therapy and hyperthermia in treating patients with stage II, stage III, or stage IV cervical cancer [Internet]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00008112 (cited 05.02.2018).

18. *Lutgens L.C., Koper P.C., Jobsen J.J., van der Steen-Banasik E.M., Creutzberg C.L., van den Berg H.A., Ottevanger P.B., van Rhoon G.C., van Doorn H.C., Houben R., van der Zee J.* Radiation therapy combined with hyperthermia versus cisplatin for locally advanced cervical cancer: Results of the randomized RADCHOC trial. Radiother Oncol. 2016 Sep; 120(3): 378–382. doi: 10.1016/j.radonc.2016.02.010.

19. *Cihoric N., Tsikkinis A., van Rhoon G., Crezee H., Aebersold D.M., Bodis S., Beck M., Nadobny J., Budach V., Wust P., Ghadjar P.* Hyperthermia-related clinical trials on cancer treatment within the ClinicalTrials.gov registry. Int J Hyperthermia. 2015; 31(6): 609–14. doi: 10.3109/02656736.2015.1040471.

20. *Crezee J., van Leeuwen C.M., Oei A.L., van Heerden L.E., Bel A., Stalpers L.J., Ghadjar P., Franken N.A., Kok H.P.* Biological modelling of the radiation dose escalation effect of regional hyperthermia in cervical cancer. Radiat Oncol. 2016 Feb 2; 11: 14. doi: 10.1186/s13014-016-0592-z.

21. *Sun X., Xing L., Ling C.C., Li G.C.* The effect of mild temperature hyperthermia on tumour hypoxia and blood perfusion: relevance for radiotherapy, vascular targeting and imaging. Int J Hyperthermia. 2010; 26(3): 224–31. doi: 10.3109/02656730903479855.

22. *Кисличко А.Г., Кисличко С.А., Поздеев Н.М.* Лечебный эффект гипертермии в комбинированном лечении при немелкоклеточном раке легкого (обзор литературы). Вятский медицинский вестник. 2012, 1: 54–9. [*Kislichko A.G., Kislichko S.A., Pozdeyev N.M.* Treatment effectiveness hyperthermia in combination treatment in non-small cell cancer of the lung (review). Medical Newsletter of Vyatka. 2012, 1: 54–9. (in Russian)].

23. *Sharma S., Singhal S., Sandhu A.P., Ghoshal S., Gupta B.D., Yadav N.S.* Local thermo-radiotherapy in carcinoma cervix: improved local control versus increased incidence of distant metastasis. Asia Oceania J Obstet Gynaecol. 1991 Mar; 17(1): 5–12. doi: 10.1111/j.1447-0756.1991.tb00244.x.

24. *Datta N.R., Bose A.K., Kapoor H.K.* Thermoradiotherapy in the management of carcinoma cervix (stage IIIB): a controlled clinical study. Indian Med Gazette 1987; 121: 68–71.

25. *Chen H., Jun-Jie F., Wei L.* A randomized trial of hyperthermoradiochemotherapy for uterine cervix cancer. Chin J Clin Oncol 1997; 24: 249–251.

26. *Harima Y., Nagata K., Harima K., Ostapenko V.V., Tanaka Y., Sawada S.* A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. Int J Hyperthermia. 2001 Mar-Apr; 17(2): 97–105. doi: 10.1080/02656730010001333.

27. *van der Zee J., González González D., van Rhoon G.C., van Dijk J.D., van Putten W.L., Hart A.A.* Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. Lancet. 2000 Apr 1; 355(9210): 1119–25. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02059-6.

28. *van der Zee J., González G.D.* The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer. Int J Hyperthermia. 2002 Jan-Feb; 18(1): 1–12. doi: 10.1080/02656730110091919.

29. *Franckena M., Stalpers L.J., Koper P.C., Wiggenraad R.G., Hoogenraad W.J., van Dijk J.D., Wárlám-Rodenhuis C.C., Jobsen J.J., van Rhoon G.C., van der Zee J.* Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the Dutch Deep Hyperthermia Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Mar 15; 70(4): 1176–82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.07.2348.

30. *van der Zee J., van Rhoon G.C.* Cervical cancer: radiotherapy and hyperthermia. Int J Hyperthermia. 2006; 22(3): 229–34. doi: 10.1080/02656730600722578.

31. *Vasanthan A., Mitsumori M., Park J.H., Zhi-Fan Z., Yu-Bin Z., Oliynychenko P., Tatsuzaki H., Tanaka Y., Hiraoka M.* Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Jan 1; 61(1): 145–53. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.057.

32. *Zolciak-Siwinska A., Piotrkowicz N., Jonska-Gmyrek J., Nicke-Psikuta M., Michalski W., Kawczyńska M., Bijok M., Bujko K.* HDR brachytherapy combined with interstitial hyperthermia in locally advanced cervical cancer patients initially treated with concomitant radiochemotherapy – a phase III study. Radiother Oncol. 2013; 109(2): 194–9. doi: 10.1016/j.radonc.2013.04.011.

33. *Westermann A., Mella O., Van Der Zee J., Jones E.L., Van Der Steen-Banasik E., Koper P., Uitterhoeve A.L., De Wit R., Van Der Velden J., Burger C., Schem B.C., Van Der Wilt C., Dahl O., Prosnitz L.R., Van Tinteren H.* Long-term survival data of triple modality treatment of stage IIB–III–IVA cervical cancer with the combination of radiotherapy, chemotherapy and hyperthermia – an update. Int J Hyperthermia. 2012; 28(6): 549–53. doi: 10.3109/02656736.2012.673047.

34. *Yan X., Liu W., Yan Z.* Efficacy and safety radio-chemotherapy combined with thermotherapy for cervical cancer: a meta-analysis. Chin J Evid-based Med. 2014; 14: 752–58.

35. *Harima Y., Ohguri T., Imada H., Sakurai H., Ohno T., Hiraki Y., Tuji K., Tanaka M., Terashima H.* A multicentre randomised clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. Int J Hyperthermia. 2016 Nov; 32(7): 801–8. doi: 10.1080/02656736.2016.1213430.

36. *Minnaar C.A., Kotzen J.A., Ayeni O.A., Naidoo T., Tunmer M., Sharma V., Vangu M.D., Baeyens A.* The effect of modulated electro-hyperthermia on local disease control in HIV-positive and -negative cervical cancer women in South Africa: Early results from a phase III randomised controlled trial. PLoS One. 2019 Jun 19; 14(6): e0217894. doi: 10.1371/journal.pone.0217894.

37. *Wang Y., Hong W., Che S., Zhang Y., Meng D., Shi F., Su J., Yang Y., Ma H., Liu R., Gao Y., Wang J., Hui B., Wang J., Lu J., Wang T., Liu Z., Chen H.* Outcomes for Hyperthermia Combined with Concurrent Radiochemotherapy for Patients with Cervical Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020 Jul 1; 107(3): 499–511. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.03.006.

38. *Ohguri T., Harima Y., Imada H., Sakurai H., Ohno T., Hiraki Y., Tuji K., Tanaka M., Terashima H.* Relationships between thermal dose parameters and the efficacy of definitive chemoradiotherapy plus regional hyperthermia in the treatment of locally advanced cervical cancer: data from a multicentre randomised clinical trial. Int J Hyperthermia. 2018 Jun; 34(4): 461–468. doi: 10.1080/02656736.2017.1352105.

Поступила/Received 25.01.2021
Принята в печать/Accepted 04.03.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шпилева Ольга Владимировна, младший научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1441-0681. AuthorID (РИНЦ): 780619. Researcher ID (WOS): I-9567-2017. Author ID (Scopus): 55249947400. ORCID: 0000-0003-0617-4688.

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

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

Чуруксаева Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4769-0636. Researcher ID (WOS): C-8601-2012. Authors ID (Scopus): 6504391579. ORCID: 0000-0003-3439-8830.

ВКЛАД АВТОРОВ

Шпилева Ольга Владимировна: разработка концепции и дизайна, сбор и обработка материала, написание текста.
Коломиец Лариса Александровна: разработка концепции и дизайна, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.
Старцева Жанна Александровна: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.
Чуруксаева Ольга Николаевна: сбор и обработка материала, анализ и интерпретация научной работы.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Shpileva, MD, Junior Researcher, Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): I-9567-2017. Author ID (Scopus): 55249947400. ORCID: 0000-0003-0617-4688.
Larisa A. Kolomiets, MD, DSc, Professor, Head of Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences: Professor of Oncology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8573-2012. Author ID (Scopus): 7004921120. ORCID: 0000-0002-6854-8940.
Zhanna A. Startseva, MD, DSc, Professor, Head of Radiation Therapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-1286-2012. Author ID (Scopus): 57188995294. ORCID: 0000-0002-4345-7719.
Olga N. Churuksaeva, MD, DSc, Leading Researcher, Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8601-2012. Authors ID (Scopus): 6504391579. ORCID: 0000-0003-3439-8830.

AUTHOR CONTRIBUTION

Olga V. Shpileva: study conception and design, data collection and interpretation, writing of the manuscript.
Larisa A. Kolomiets: study conception and design, critical revision for important intellectual content.
Zhanna A. Startseva: critical revision for important intellectual content.
Olga N. Churuksaeva: data collection, data interpretation, data analysis.

Funding
This study required no additional funding.
Conflict of interest
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-130-145
УДК: 616-006.04-036:616-056.52

Для цитирования: *Семина Е.В., Данилова Н.В., Олейникова Н.А., Агапов М.А., Рубина К.А.* Влияние ожирения на развитие и прогрессию злокачественных новообразований: обзор современных данных и новых терапевтических мишеней. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 130–145. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-130-145
For citation: *Semina E.V., Danilova N.V., Oleinikova N.A., Agapov M.A., Rubina K.A.* The relationship between metabolic disorders and tumor progression: review of present data and new therapeutic targets. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 130–145. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-130-145

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ И ПРОГРЕССИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ И НОВЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МИШЕНЕЙ

Е.В. Семина[1,2], Н.В. Данилова[2], Н.А. Олейникова[2], М.А. Агапов[2], К.А. Рубина[2]

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия[1]
Россия, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А. E-mail: e-semina@yandex.ru[1]
МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия[2]
Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1[2]

Аннотация

Актуальность. Известно, что диабет 2-го типа, синдром обструктивного апноэ сна, остеоартроз и ряд злокачественных новообразований коррелируют с ожирением. Механизмы, обусловливающие взаимосвязь метаболических нарушений с возникновением злокачественных опухолей, пока неизвестны; значительную роль может играть изменение чувствительности к инсулину и факторам роста, изменение спектра секретируемых адипокинов или особенности их взаимодействия с рецепторами, изменение содержания стероидных половых гормонов в организме, а также особенности метаболизма глюкозы в опухолевых клетках (так называемый эффект Варбурга). **Материал и методы**. Проведен поиск источников, включая научные, клинические и обзорные статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, индексируемых в Pubmed, WoS, SCOPUS и РИНЦ. Проанализировано более 150 статей, посвященных изучению взаимосвязи метаболических нарушений с опухолевой прогрессией, из которых 69 включены в данный обзор. **Результаты.** Основная стратегия лечения опухолевых заболеваний заключается в подавлении пролиферации опухолевых клеток и процессов метастазирования. Возможно, что значительную роль в этих процессах играет ряд факторов, способных усиливать побочные эффекты противоопухолевой терапии, поддерживать резистентность опухолевых клеток или изменять их метаболический профиль. Имеются новые данные о функции таких белков, как Т-кадгерин и рецептор урокиназы (uPAR), и их возможном участии в регуляции метаболизма опухолевых клеток, в частности чувствительности к инсулину и гормонам жировой ткани. Помимо адипокинов как уже известных посредников, участвующих в канцерогенезе, в обзоре описаны новые данные о роли Т-кадгерина и урокиназного рецептора uPAR в регуляции обменных процессов. Предложена модель, объясняющая взаимосвязь этих белков и метаболических нарушений, ассоциированных с процессами канцерогенеза и химиорезистентности опухолевых клеток. **Заключение.** Понимание факторов и механизмов, поддерживающих ожирение и нарушения метаболизма, с точки зрения их роли в канцерогенезе актуально как для разработки профилактических мер, так и для оптимизации терапевтических стратегий борьбы с опухолевыми заболеваниями.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, инсулин, инсулинорезистентность, адипонектин, Т-кадгерин, рецептор урокиназы.

Семина Екатерина Владимировна, E-semina@yandex.ru

THE RELATIONSHIP BETWEEN METABOLIC DISORDERS AND TUMOR PROGRESSION: REVIEW OF PRESENT DATA AND NEW THERAPEUTIC TARGETS

E.V. Semina[1,2], N.V. Danilova[2], N.A. Oleinikova[2], M.A. Agapov[2], K.A. Rubina[2]

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia[1]
15a, 3rd Cherepkovskaya Street, 121552, Moscow, Russia[1]
Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia[2]
1, Leninskie Gory, 11999, Moscow, Russia[2]

Abstract

Background. Type 2 diabetes mellitus, obstructive sleep apnea, osteoarthritis and certain types of cancer are known to correlate with obesity. The mechanisms underlying the link between metabolic disorders and cancer remain obscure, yet assuming a potentially important role of reduced insulin sensitivity, altered glucose metabolism in tumor cells (the so-called Warburg effect), changes in the spectrum of secreted adipokines or interaction with their cognitive receptors as well as changes in steroid sex hormone production. **Material and Methods**. A search for articles published in peer-reviewed journals indexed in Pubmed, WoS, SCOPUS and RSCI was carried out. More than 150 articles devoted to the study of the relationship between metabolic disorders and tumor progression were analyzed, of which 69 were included in this review. **Results.** The main strategy of anticancer therapy is to suppress the proliferation of tumor cells and metastasis. However, one should take into consideration a significant role of additional factors that can enhance side effects of anticancer therapy, ensure the resistance of tumor cells to chemotherapy or change cancer cell metabolic profile. New data recently emerging in the literature indicate an important function of proteins such as T-cadherin and urokinase receptor (uPAR) and their possible involvement in the regulation of tumor cell metabolism, in particular, sensitivity to insulin and adipose tissue hormones. The review encompasses recent data on the involvement of T-cadherin and uPAR in the regulation of metabolism and proposes a model explaining the relationship between these proteins and metabolic disorders associated with the processes of carcinogenesis and chemoresistance of cancer cells. **Conclusion.** Understanding of the factors and mechanisms that support obesity and metabolic disorders is relevant both for the development of cancer preventive measures and optimization of therapeutic strategies for combating cancer.

Key words: metabolic syndrome, obesity, insulin, insulin resistance, adiponectin and T-cadherin, the receptor for urokinase.

Введение

Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность нарушений, сочетающий в себе увеличение жировой массы тела, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, нарушение углеводного, липидного и белкового обменов, а также высокий риск развития диабета 2-го типа, артериальной гипертензии и инсульта. Понятие МС постоянно дополняется новыми симптомами, в числе которых: провоспалительный статус, обусловленный повышенной секрецией провоспалительных цитокинов жировой тканью, повышенная активность ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), гиперандрогения у женщин и др. В соответствии с рекомендациями Международной диабетической федерации 2005 г., необходимыми показателями МС является абдоминальное ожирение (окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин европеоидной расы) в сочетании как минимум с двумя из следующих представленных факторов: повышение уровня триглицеридов сыворотки крови более 1,7 ммоль/л или наличие дислипидемии; снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (менее 1,03 ммоль/л у мужчин и 1,29 ммоль/л у женщин); высокое артериальное давление (систолическое более 130 мм рт. ст. или диастолическое более 85 мм рт. ст., или антигипертензивная терапия в анамнезе); повышение уровня глюкозы крови натощак более 5,6 ммоль/л или ранее диагностированный сахарный диабет 2-го типа [1]. МС и избыточный вес представляют собой всемирную проблему, достигающую масштабов эпидемии и влияющую на негативный прогноз сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, патологий репродуктивной системы и распространенных форм опухолевых заболеваний [2]. Частным случаем и наиболее распространенным вариантом метаболических нарушений является избыточный вес и ожирение как крайний вариант его проявления. Получены достоверные данные о взаимосвязи ожирения с возникновением опухолей гематопоэтического происхождения, щитовидной железы, поджелудочной железы, желчного пузыря, простаты, яичников, эндометрия, молочной железы, пищевода, желудка, кишечника, и во всех этих

случаях злокачественных новообразований ожирение приводит к значимому увеличению смертности среди пациентов обоих полов [3]. Считается, что метаболические нарушения, возникающие при избыточном весе, и, в частности, при абдоминальном ожирении, вызывают дисфункцию жировой ткани, формирование резистентности к инсулину, хроническое воспаление и аномальную секрецию адипокинов (в том числе адипонектина) [4].

Механизмы, связывающие ожирение с развитием и прогрессированием новообразований, включают развитие инсулинорезистентности и нарушение функционирования системы внутриклеточной сигнализации от инсулиноподобного фактора роста IGF-I; нарушение синтеза и метаболизма половых гормонов в организме; хроническое системное воспаление, вызываемое ожирением и поддерживаемое воспалительными цитокинами, которые вырабатывает жировая ткань; изменение уровня адипокинов – гормонов, продуцируемых жировой тканью [3, 4] (рис. 1).

Помимо способности к накоплению жира, жировая ткань является крупнейшим эндокринным органом, регулирующим энергетический баланс и обмен веществ, воспаление, иммунный ответ и другие функции [5]. Клетки жировой ткани осуществляют биосинтез и секрецию более 50 гормонов и цитокинов, известных в литературе как адипоцитокины, или адипокины.

Не менее важным явлением, ассоциированным с опухолевой прогрессией и метаболическими нарушениями, является кахексия, характеризуемая избыточным катаболизмом, повышенными затратами энергии и воспалением в различных системах органов, включая мышцы, жир и ЦНС. Раковая кахексия вызывает воспаление и дисфункцию жировой ткани, приводя к нарушению регуляции синтеза и секреции ряда провоспалительных и противовоспалительных адипокинов [6]. До сих пор механизмы влияния адипокинов при раковой кахексии до конца не ясны, а большинство исследований направлены на определение корреляции уровня адипокинов с опухолями, в то время как вариации синтеза, секреции и внутриклеточной сигнализации адипокинов, участвующих в ремоделировании жировой ткани при раковой кахексии, остаются не в фокусе внимания исследователей.

Одним из наиболее распространенных адипокинов жировой ткани является адипонектин, который обладает инсулин-сенсибилизирующими, противовоспалительными и антиатерогенными свойствами [5]. Снижение уровня адипонектина в сыворотке ассоциировано не только с эндокринными расстройствами, инсулинорезистентностью, диабетом 2-го типа, атеросклерозом и ишемической болезнью сердца, но и со злокачественными новообразованиями. Адипонектин является ключевым медиатором в развитии и прогрессии некоторых видов злокачественных опухолей [7], однако механизмы взаимосвязи между ожирением и процессами канцерогенеза до сих пор недостаточно изучены. Недавно опубликованные данные указывают на важную роль и других адипокинов – лептина, резистина, висфатина, апелина и адипсина – в опухолевой прогрессии. Функции и свойства лептина изучены достаточно хорошо, а

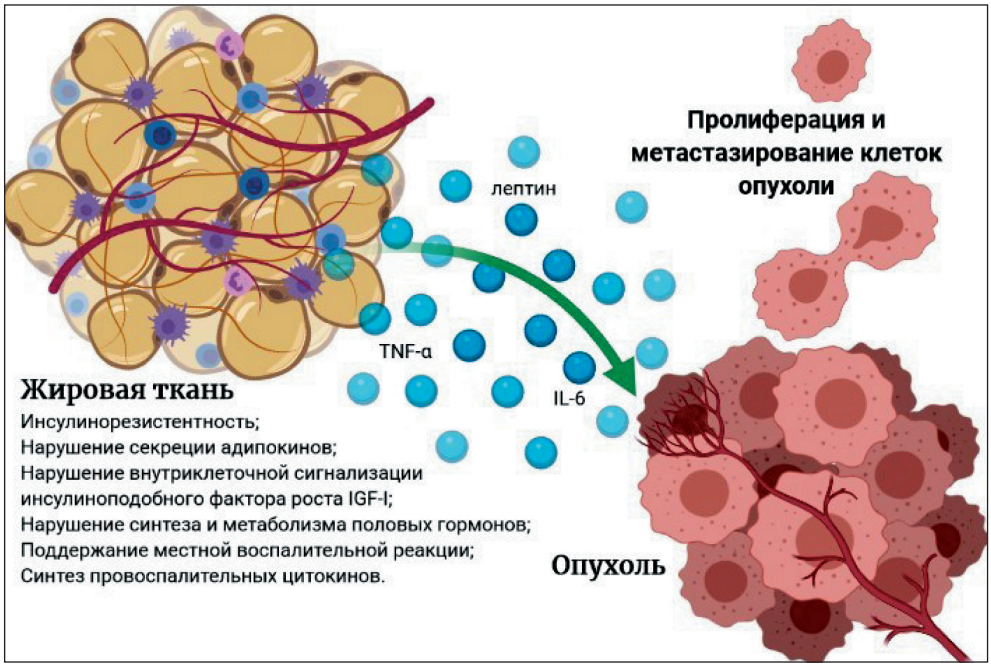


Рис. 1. Общие механизмы влияния ожирения на развитие и прогрессию новообразований.
Примечание: IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; IL-6 – интерлейкин 6; TNF-α – фактор некроза опухоли альфа
Fig. 1. General mechanisms of the influence of obesity on the development and progression of cancer.
Note: IGF-1 – insulin-like growth factor 1, IL-6 – interleukin 6, TNF-α – tumor necrosis factor alpha

роль остальных четырех адипокинов в опухолевой прогрессии не определена, что требует дальнейших исследований.

Взаимосвязь ожирения с риском развития опухолевого заболевания и его прогрессией

В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что ожирение (индекс массы тела – ИМТ – 30 кг/м^2 и более) тесно ассоциировано с многими типами опухолей, включая рак эндометрия, молочной железы (постменопаузальный), почек, простаты, мочевого пузыря, щитовидной железы, яичника, желудка, печени, поджелудочной железы, колоректальный рак (КРР), меланому, а также лимфому Ходжкина и лейкемию. Ожирение сопряжено не только с высоким риском образования опухоли, но и с высоким уровнем летальности [8]. У мужчин с ожирением колоректальный рак развивается чаще, чем у женщин. Причины полового различия до конца не ясны, однако ключевым фактором является центральное (так называемое абдоминальное) ожирение, которое чаще встречается у мужчин и считается более значимым фактором риска развития рака толстой кишки, чем периферическое ожирение или общий избыток массы тела [9]. Считается, что гормональная терапия эстрогенами в постменопаузе у женщин снижает риск развития КРР. Также показано, что уровень циркулирующих эндогенных эстрогенов как у мужчин, так и у женщин с ожирением выше, чем у людей с нормальным весом, а пероральный прием эстрогенов может оказывать другие эффекты, отличные от эндогенных эстрогенов.

В некоторых исследованиях обнаружено, что избыточная масса тела увеличивает риск возникновения рака молочной железы (РМЖ) на 30–50 % у женщин в постменопаузе, кроме того, центральное ожирение является независимым прогностическим фактором риска развития РМЖ в постменопаузе. Анализ исходов РМЖ показал, что ожирение связано как со снижением выживаемости, так и с повышением вероятности рецидива, независимо от менопаузального статуса и исходной стадии рака. У женщин с ожирением III степени (ИМТ=40,0 кг/м^2) смертность от рака молочной железы была в 2 раза выше, чем у худых пациенток (ИМТ<20,5 кг/м^2) [10].

Избыточный вес и ожирение увеличивают риск развития рака эндометрия (относительный риск 1,6 при увеличении ИМТ на 5 кг/м^2) [11], однако в литературе встречаются и другие данные: у тучных женщин при опухолях I стадии прогноз более благоприятный, чем при II стадии. Предполагается, что такие противоречия обусловлены молекулярной неоднородностью ткани опухоли, и ожирение связано с менее агрессивными молекулярными подтипами опухолевых клеток.

Риск возникновения почечно-клеточного рака также оказывается выше у людей с избыточным весом и ожирением, чем с нормальным весом (относительный риск 1,2–1,3 при увеличении ИМТ на 5 кг/м^2) [11]. Несмотря на то, что и ожирение, и артериальная гипертензия являются проявлениями МС, риск почечно-клеточного рака ассоциирован только с ожирением, но не с артериальным давлением. Скорее всего, при раке почки ожирение ассоциировано с более индолентными молекулярными вариантами (в частности, со снижением экспрессии синтазы жирных кислот FASN, нарушением регуляции в экспрессии ряда генов и т. д.), в то время как при раке яичников, напротив, высокий ИМТ ассоциирован с неблагоприятным прогнозом (низкодифференцированный серозный и эндометриоидный подтипы рака), и при этих гистологических подтипах существует линейная положительная связь между ИМТ и риском смертности, которая отсутствует при высокодифференцированном серозном раке яичников.

Несмотря на то, что высокий ИМТ является адекватным показателем избыточного веса и ожирения в клинических исследованиях, он не всегда отражает вызываемое метаболическими расстройствами ожирение, которое может быть ассоциировано с канцерогенезом. Показано, что 25 % людей, страдающих ожирением, метаболически здоровы, а имеющие ИМТ в пределах нормы имеют нарушения метаболизма [12].

Ниже рассмотрены известные на сегодняшний момент данные о молекулярных механизмах взаимосвязи метаболических нарушений, вызванных ожирением, с риском возникновения опухолевых заболеваний: инсулинорезистентность, изменение продукции адипокинов и половых гормонов, ремоделирование матрикса системой активаторов плазминогена, а также воспаление (рис. 2).

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность и система сигнализации от инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) частично опосредуют взаимосвязь между ожирением и раком. При инсулинорезистентности, часто наблюдаемой у пациентов с ожирением, уровень инсулина в плазме крови часто оказывается повышен, что является компенсаторной реакцией, направленной на предотвращение гипергликемии. Инсулин воздействует на рецепторы соматотропного гормона (СТГ) в печени и стимулирует в ней выработку ИФР-1 [13]. Можно было бы ожидать, что уровень ИФР-1 в сыворотке крови коррелирует с ИМТ, однако уровень ИФР-1 у пациентов с ожирением остается нормальным или даже сниженным. Частично это может быть объяснено ингибирующим действием высоких концентраций инсулина на секрецию белка, связывающего ИФР-1/2, а следующее за этим увеличение уровня свободного ИФР-1 по принципу обратной связи приводит к снижению секреции СТГ, что в конечном итоге вызывает понижение концентрации ИФР-1 в крови [13].

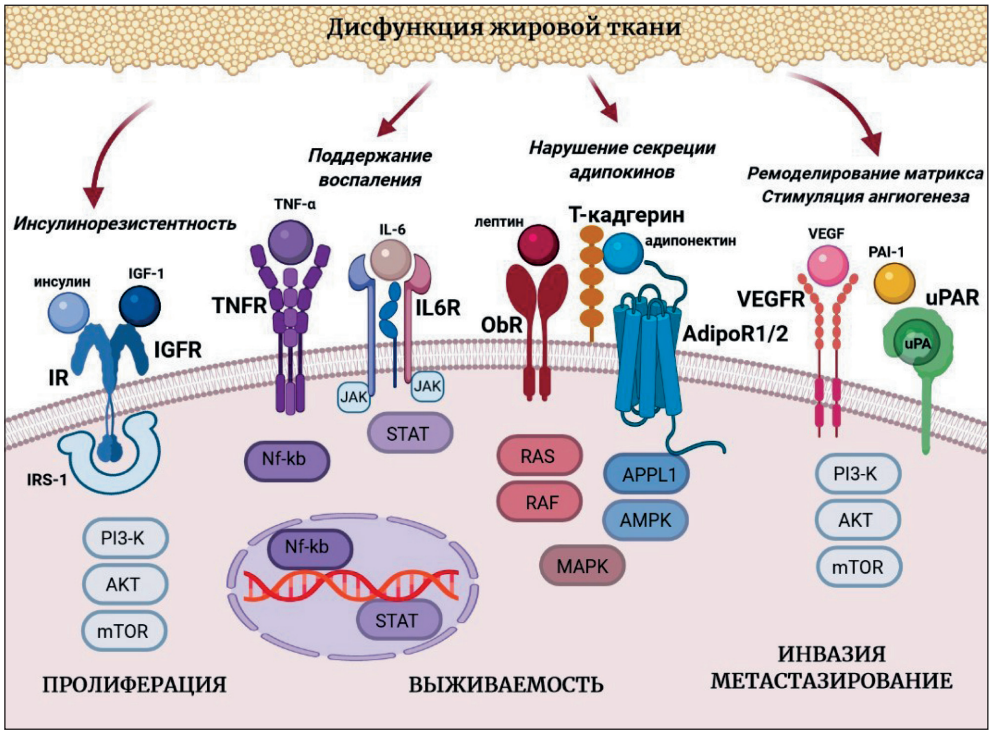


Рис. 2. Потенциальные сигнальные пути, напрямую связывающие ожирение с опухолью.
Примечание: AdipoR1/2 – рецептор адипонектина 1/2; AKT – протеинкиназа B; AMPK – 5'АМФ-активируемая протеинкиназа; APPI1 – адаптерный белок, фосфотирозин; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; IGFR – рецептор инсулиноподобного фактора роста 1; IL-6 – интерлейкин-6; IL6R – рецептор интерлейкина-6; IR – инсулиновый рецептор; IRS-1 – субстрат 1 рецептора инсулина; JAK – янус-киназа 1, MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; mTOR – мишень рапамицина млекопитающих; NF-kb – ядерный фактор kb; ObR – рецептор лептина, PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1; PI3-K – фосфоинозитид-3-киназа; RAF – серин/треониновая протеинкиназа; RAS – малые ГТФазы; STAT – сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции; TNF-α – фактор некроза опухоли α; TNFR – рецептор фактора некроза опухоли; uPA – урокиназа, uPAR – рецептор урокиназы; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; VEGFR – рецептор фактора роста эндотелия сосудов

Fig. 2. Potential signaling pathways directly linking obesity to tumor. Note: AdipoR1/2 – adiponectin 1/2 receptor, AKT – protein kinase B, AMPK – 5'AMP-activated protein kinase, APPI1 – adapter protein, phosphotyrosine, IGF-1 – insulin-like growth factor 1, IGFR – insulin-like growth factor receptor 1, IL-6 – interleukin-6, IL6R – interleukin-6 receptor, IR – insulin receptor, IRS-1 – insulin receptor substrate 1, JAK – Janus kinase 1, MAPK – mitogen-activated protein kinase, mTOR – mammalian rapamycin target, NF-kb – nuclear factor kb, ObR – leptin receptor, PAI-1 – plasminogen activator 1 inhibitor, PI3-K – phosphoinositide 3-kinase, RAF – serine / threonine protein kinase, RAS – small GTPases, STAT – signal transducer and transcriptional activator, TNF-α – tumor necrosis factor α, TNFR – tumor necrosis factor receptor, uPA – urokinase, uPAR – urokinase receptor, VEGF – vascular endothelial growth factor, VEGFR – vascular endothelial growth factor receptor

Предполагается, что и инсулин, и ИФР-1 играют важную роль в опухолевой прогрессии за счет связывания с рецептором инсулина (IR) и рецептором ИФР-1 соответственно. ИФР-1 может ингибировать апоптоз и стимулировать пролиферацию клеток за счет активации нескольких сигнальных путей, включая систему фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3Ks) и систему Ras/Raf/митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK), а также сигнализацию с участием mTOR и белков-регуляторов апоптоза Bad/Bcl2. Экспрессия ИФР-1 и его рецептора увеличивается в ряде опухолей (КРР, раке простаты, молочной железы, яичника и легкого, глиобластоме, нейробластоме), что позволяет предполагать, что ИФР-1 может оказывать стимулирующее действие на опухолевый рост по принципу положительной обратной связи. В клетках карциномы поджелудочной железы человека ИФР-1 стимулирует миграцию и инвазию путем индукции экспрессии активатора плазминогена урокиназного типа (урокиназы, uPA) и его рецептора (uPAR), которые обеспечивают деградацию внеклеточного матрикса за счет активности урокиназы, связанной с рецептором, и активации внутриклеточной сигнализации [14].

Помимо регуляции транспорта глюкозы, инсулин обладает митогенным и антиапоптотическим действием, которое реализуется через схожую с ИФР-1 внутриклеточную сигнализацию, рекрутируя рецепторы факторов роста и активируя специфическую сигнализацию с участием Sos-Ras-Raf-Map сигнального каскада. В условиях повышенного содержания инсулина и ИФР-1 в сыворотке крови создаются митогенные и антиапоптотические условия, ускоряющие пролиферацию клеток и накопление мутаций, что способствует канцерогенезу. Клинические исследования показали, что пациенты с высоким уровнем ИФР-1 имеют повышенный риск развития таких видов рака, как колоректальный рак, рак простаты и молочной

железы. Показано, что гиперинсулинемия является независимым фактором риска развития рака молочной железы и повышает риск возникновения КРР и рака эндометрия [15]. Кроме того, сахарный диабет, сопровождаемый инсулинорезистентностью, связан с повышенным риском возникновения РМЖ, КРР, рака поджелудочной железы и мочевого пузыря. Резистентность к инсулину играет важную роль в канцерогенезе и является одним из основных механизмов, обусловливающих взаимосвязь метаболических нарушений, ожирения и опухолевой прогрессии.

Адипокины и адипонектин

Жировая ткань вырабатывает широкий спектр гормонов и цитокинов, известных как адипокины. В эту группу входят такие основные белки, как адипонектин, резистин, висфатин, апелин, адипсин; дисфункция жировой ткани приводит к изменению секреции адипокинов в кровь, что непосредственно влияет на процессы ожирения и ассоциированный с ним злокачественный рост [16].

Адипонектин продуцируется белыми адипоцитами и циркулирует в крови в высоких концентрациях (до 0,01 % общего белка плазмы крови). Установлено, что концентрация адипонектина в плазме крови снижается при ожирении. Системное введение высокомолекулярного адипонектина обладает инсулин-сенситизирующим, антиатерогенным, противовоспалительным и, в определенных условиях, снижающим ИМТ эффектами у человека и у мыши. Адипонектин обнаруживается в крови в виде форм с различной молекулярной массой: тримеры с низким молекулярным весом (LMW, low molecular weight) – гексамеров (MMW, medium molecular weight), олигомеров с высоким молекулярным весом (HMW, high molecular weight), состоящих из 4–6 тримеров. Именно высокомолекулярные комплексы (HMW) адипонектина оказывают стимулирующее действие на метаболизм.

Достаточно давно были идентифицированы два рецептора адипонектина, AdipoR1 и AdipoR2, которые широко экспрессируются в органах и тканях всего организма с преимущественной экспрессией AdipoR1 в печени, скелетных мышцах, макрофагах, гипоталамусе и ряде других органов и активацией сигнализации с участием 5'АМФ-активируемой протеинкиназы AMPK; и AdipoR2, секретируемым печенью, белыми адипоцитами, сосудистыми клетками и с активацией PPAR. Считается, что адипонектин, связываясь с рецепторами AdipoR1, AdipoR2, стимулирует окисление жирных кислот, увеличивает чувствительность клеток к инсулину и утилизацию глюкозы. Данные литературы свидетельствуют о том, что при связывании адипонектина с AdipoR1 AdipoR2 происходит рекрутирование адапторного белка APPL1, что приводит к целому спектру сигнальных эффектов, а именно к активации сигнализации с участием AMPK, mTOR, PI3K/AKT, MAPK, STAT3 и NF-kB [17]. Одним из механизмов, лежащих в основе положительных эффектов адипонектина, является активация AMPK (5'АМФ-активируемая протеинкиназа). AMPK представляет собой белковый комплекс, состоящий из каталитической α субъединицы и двух регуляторных β и γ субъединиц. AMPK является ключевым регулятором энергетического баланса клетки, поскольку активируется при интенсивных физических нагрузках, стимулирует катаболические процессы и регулирует соотношение АМФ и АТФ в клетках, а также подавляет энергозатратные процессы глюконеогенеза и липогенеза [18].

Клинические исследования указывают на то, что снижение уровня адипонектина в крови характерно для широкого спектра опухолевых заболеваний, таких как лейкемия, лимфома, миелома, рак эндометрия, рак молочной железы, рак простаты, колоректальный рак, гепатоклеточная карцинома, рак почки, рак желудка и другие [18]. Ингибирующие эффекты адипонектина на пролиферацию клеток опухоли толстой кишки частично опосредованы его взаимодействием с AdipoR1- и AdipoR2-рецепторами и последующей активацией AMPK. Наряду со снижением содержания адипонектина в крови, у пациентов с опухолевыми заболеваниями в ряде исследований было обнаружено повышение экспрессии AdipoR1 и AdipoR2, что, возможно, обусловлено компенсаторной реакцией опухолевых клеток или сложными взаимодействиями опухолевых клеток с окружающей стромой в условиях локально низкой глюкозы, кислорода и нутриентов [18].

Помимо остановки деления клеток опухоли, адипонектин запускает апоптоз путем стимуляции ключевых белков регуляторов клеточного цикла p53 и p21. Кроме того, описаны как минимум ещё 2 механизма прямого антиканцерогенного действия адипонектина: активированная AMPK напрямую фосфорилирует опухолевый супрессор туберин или комплекс туберозного склероза 2 (TSC2); ингибирует mTOR (механистическая мишень рапамицина).

Независимо от активации AMPK адипонектин снижает выработку активных форм кислорода, что может приводить к снижению активации MAPK киназ, следовательно, как и в случае фосфорилирования TSC2 и ингибирования mTOR, подавляет пролиферацию клеток. *In vitro* адипонектин ингибирует рост нескольких клеточных линий рака молочной железы и вызывает апоптоз клеток миеломоноцитарного происхождения (лейкемии). Также было показано, что адипонектин ингибирует опухолевый неоангиогенез. Этот эффект адипонектина частично опосредован активацией каскада каспаз (каспазы -8, -9 и -3), которые вызывают апоптоз эндотелиальных клеток. Ряд исследований, проведенных на трансгенных мышах A-ZIP/F-1 (мыши, у которых отсутствует белый

жир), показал, что резистентность к инсулину и воспаление, наряду с адипокинами, играют важную роль в регуляции роста клеток рака молочной железа. У мышей A-ZIP/F-1, у которых отсутствует секреция адипокинов, чаще развивается диабет и регистрируется повышенный статус воспаления; в целом, эти мыши более восприимчивы к канцероген-индуцированному формированию и росту опухолей, чем мыши дикого типа [19]. Ускоренное формирование опухолей у таких мышей в отсутствие продукции адипокинов подтверждает противоопухолевые свойства адипокинов и прежде всего адипонектина.

Имеется противоречивая информация о взаимосвязи раковой кахексии и секреции адипонектина. В некоторых исследованиях, в том числе с использованием животных моделей кахексии, показано, что уровень адипонектина в сыворотке существенно возрастал уже на ранней стадии кахексии, а к более поздней стадии значительно снижался. Возможно, что такая динамика адипонектина зависит от области его секреции: в брыжеечном жиру экспрессия гена адипонектина по мере прогрессии кахексии возрастала, в то время как в забрюшинном и эпидидимальном жировых депо, наоборот, снижалась [20].

Т-кадгерин – рецептор адипонектина

Недавно был обнаружен третий рецептор высокомолекулярного (HMW) адипонектина – Т-кадгерин. У человека и у мыши Т-кадгерин экспрессируется в нервной системе, сердце, сосудах (в эндотелии, перицитах и гладкомышечных клетках), и его экспрессия повышается при таких патологических состояниях, как атеросклероз и рестеноз [21].

Наша лаборатория в течение последних 25 лет занималась поисками рецепторов, опосредующих негативные сигнальные эффекты липопротеидов, и в качестве такого рецептора нами был идентифицирован Т-кадгерин [22]. Была сформулирована гипотеза о конкуренции двух лигандов, липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и адипонектина, за связывание с Т-кадгерином [23], согласно которой в здоровом организме Т-кадгерин преимущественно оккупирован адипонектином, а при снижении концентрации адипонектина в условиях МС Т-кадгерин оказывается связан с ЛНП. Экспрессия мРНК всех трех рецепторов (AdipoR1, AdipoR2 и Т-кадгерина) тесно взаимосвязана между собой и коррелирует с экспрессией PPARδ, который является важнейшим регулятором функционирования жировой ткани, так как повышает дифференцировку адипоцитов и увеличивает количество мелких адипоцитов, чувствительных к инсулину. В мышечной ткани уровень экспрессии каждого из трех рецепторов изменяется и обратно коррелирует с уровнем триглицеридов, что предполагает регуляцию экспрессии Т-кадгерина и AdipoR1/AdipoR1 в зависимости от метаболического статуса, а также то, что, наряду с AdipoR1 и AdipoR2, Т-кадгерин может участвовать в активации внутриклеточной сигнализации, описанной выше для адипонектина [24].

Генетические исследования однонуклеотидных полиморфизмов человека (Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs) показали, что полиморфизмы в гене Т-кадгерина (*rs4783244* и *rs12051272*) влияют на уровень экспрессии адипонектина. У мышей, нокаутных по Т-кадгерину, уровень адипонектина в эндотелиальных клетках, сердце и мышцах достоверно снижен, а в крови повышен, что отражает неспособность адипонектина фиксироваться в сердце и сосудах в отсутствие Т-кадгерина [25]. Данные, полученные на экспериментальной модели инфаркта у мышей, нокаутных по Т-кадгерину, показали, что отсутствие Т-кадгерина или адипонектина в равной степени приводит к развитию гипертрофии сердца и увеличению зоны инфаркта миокарда, а также тормозит реваскуляризацию ишемизированной конечности у этих мышей [25]. Связывание адипонектина с Т-кадгерином в миокарде приводит к активации AMPK, что обеспечивает регенерацию. В свете перечисленных данных можно предположить, что Т-кадгерин представляет собой рецептор адипонектина или является ко-рецептором AdipoR1 или AdipoR2, опосредующим рекрутирование адипонектина в органы и ткани и обеспечивающим его протективное действие. При связывании с адипонектином Т-кадгерин неизвестным образом участвует в передаче сигнала с поверхности мембраны и регулирует экспрессию гена адипонектина.

В литературе накоплены данные о том, что Т-кадгерин опосредует эффекты адипонектина на рост сосудов, причем эти эффекты могут быть различны при физиологическом ангиогенезе или регенерации и при неоваскуляризации опухолей. Анализ параметров кровотока в ишемизированной конечности у мышей показал, что взаимодействие Т-кадгерина с адипонектином необходимо для полноценной реваскуляризации, так как у мышей, нокаутных по адипонектину или по Т-кадгерину, эффективного восстановления кровотока практически не происходит [25]. Отрицательное влияние Т-кадгерина на начальные этапы ангиогенеза, обусловленное гомофильным взаимодействием между молекулами Т-кадгерина на эндотелиальных клетках сосудов и на клетках стромы, было продемонстрировано на физиологической модели васкуляризации Матригеля у мышей *in vivo* [26]. Аналогичные данные были получены и на модели неоваскуляризации первичного опухолевого узла меланомы у мышей: гиперэкспрессия Т-кадгерина в клетках меланомы подавляла врастание Т-кадгерин-экспрессирующих сосудов в первичный опухолевый узел, в то же время такие клетки приобретали способность активировать

окружающую строму и имели повышенный метастатический и инвазивный потенциал [27].

В эндотелиальных клетках, выстилающих синусоидные капилляры печени, в норме и при таких патологиях, как хронический гепатит и цирроз печени, экспрессия Т-кадгерина практически отсутствует, однако в гепатоцеллюлярной карциноме человека Т-кадгерин экспрессируется в большом количестве в сосудах, прорастающих в опухолевые узлы. Экспрессия Т-кадгерина увеличивается по мере прогрессии заболевания и коррелирует со стадией гепатоцеллюлярной карциномы, что позволило авторам высказать предположение о стимулирующей роли Т-кадгерина при опухолевом неоангиогенезе.

На модели рака молочной железы у мышей, экспрессирующих MMTV-PyV-mT (Mouse Mammary Tumor Virus Promoter) и нокаутных по Т-кадгерину, было обнаружено, что в отсутствие Т-кадгерина неоваскуляризация опухолевых узлов существенно замедлена, что сопровождается гипоксией и увеличением количества легочных метастазов. У этих мышей отмечается снижение содержания адипонектина, связанного с сосудистой сетью, прорастающей в опухоль, и увеличение его содержания в плазме крови [28]. Авторы сделали вывод о том, что Т-кадгерин стимулирует опухолевый неоангиогенез *in vivo* и обеспечивает связывание адипонектина с опухолевыми сосудами, что, возможно, опосредует антиканцерогенные эффекты адипонектина.

Данные о роли Т-кадгерина в процессах формирования и прогрессирования злокачественных новообразований в литературе противоречивы [29]. Достаточно давно было высказано мнение о том, что Т-кадгерин является супрессором опухолевого роста. В ряде опухолей потеря экспрессии Т-кадгерина, связанная с хромосомными перестройками или гиперметилированием промотора гена Т-кадгерина, ассоциирована с опухолевым ростом и метастазированием [30]. Снижение экспрессии Т-кадгерина коррелирует с развитием рака молочной железы, рака легких, желчного пузыря, базальноклеточного, метатипического и плоскоклеточного рака кожи, меланомы [31], рака головы и шеи и ранних стадий рака поджелудочной железы, лейкемии, лимфом и ретинобластомы [32]. В то же время снижение экспрессии Т-кадгерина при раке яичников и эндометрия, а также при остеосаркоме, наоборот, ассоциировано с лучшей выживаемостью. На ранних стадиях рака простаты экспрессия белка Т-кадгерина значительно повышается, что существенно изменяется на более поздних этапах [32]. В нейробластоме экспрессия Т-кадгерина способствует подавлению опухолевого роста за счет ингибирования EGF-опосредованного сигнального пути и задержки пролиферации опухолевых клеток, в то время как в астроцитах повышение экспрессии Т-кадгерина связано со злокачественной трансформацией, возникновением глиом и глиобластом [32].

В исследовании с использованием метаанализа выявлена значимая ассоциация между степенью метилирования промотора Т-кадгерина и риском возникновения КРР. Авторами Т-кадгерин был назван значимым маркером ранней детекции колоректального рака [33].

Следует отметить, что лишь в отдельных работах, посвященных исследованию роли Т-кадгерина в опухолевой прогрессии, авторы анализировали уровень содержания адипонектина в плазме крови пациентов с опухолями или влияние адипонектина на фенотип линейных опухолевых клеток. Так, анализ содержания HMW адипонектина, AdipoR2 (но не AdipoR1) и Т-кадгерина показал значительное снижение содержания этих белков в образцах плазмы крови больных колоректальным раком по сравнению с условно здоровыми людьми, причем степень снижения адипонектина коррелировала со стадией заболевания [34]. На линейных клетках колоректального рака CaCo-2 и HCT116 было продемонстрировано, что адипонектин подавляет выживаемость и миграцию клеток, а также индуцирует окислительный стресс. Кроме того, адипонектин вызывает изменение содержания мРНК провоспалительных (IL-6 и IL-8) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов [35]. В другом исследовании на HCT116 клетках было обнаружено, что адипонектин вызывает снижение мРНК COX-2, но увеличивает содержание мРНК Т-кадгерина, что в сочетании с данными пациентов с колоректальным раком позволило сделать вывод об антиканцерогенной активности адипонектина. Таким образом, механизмы участия Т-кадгерина в опухолевой прогрессии не ясны, но, возможно, изменение экспрессии Т-кадгерина, необходимого для фиксации адипонектина в органах и тканях, может служить ранним маркером опухолевой трансформации клеток разного типа.

Резистин

Резистин является членом семейства резистиноподобных молекул, циркулирующим в плазме крови в виде димерного белка. Помимо клеток жировой ткани, резистин секретируется мононуклеарными клетками периферической крови, макрофагами, клетками костного мозга и поджелудочной железы. Физиологические эффекты резистина обусловлены его активностью, ассоциированной с развитием диабета и воспаления. В настоящее время идентифицированы четыре рецептора резистина: Толл-подобный рецептор 4 (TLR4), белок, ассоциированный с аденилциклазой-1 (CAP1), изоформа декорина (ΔDCN) и трансмембранная тирозиновая киназа ROR1; специфичность сигнальных эффектов резистина зависит от того, с каким рецептором он взаимодействует. Провоспалительные эффекты резистина

были впервые показаны при его взаимодействии с TLR4 рецептором на линии эпителиальных клеток почки эмбриона человека [36]. Связывание резистина с CAP1 активирует сигнализацию с участием фактора транскрипции NF-κB с последующей индукцией экспрессии провоспалительных цитокинов IL-6, TNF-α и IL-1B, и ряда генов, участвующих в развитии инсулинорезистентности, воспаления и в апоптозе. Резистин-опосредованная активация другого фактора транскрипции, STAT3, способствует росту, агрессивному фенотипу и селекции раковых стволовых клеток при раке молочной железы [37]. Недавно проведенный метаанализ показал взаимосвязь между высоким уровнем продукции резистина и риском развития опухолевых заболеваний (рак молочной железы, эндометрия и колоректальный рак) у пациентов, страдающих ожирением. В то же время авторы отметили, что высокий уровень резистина не является предиктором возникновения опухоли, ассоциированной с ожирением.

В одном из исследований показано, что у больных РМЖ (в постменопаузе и пременопаузе) сывороточная концентрация резистина положительно коррелирует с систолическим давлением, уровнем триглицеридов, холестерина и отрицательно коррелирует с ЛПВП, в то время как у здоровых людей корреляции сывороточных концентраций адипокинов с основными метаболическими и антропометрическими параметрами отсутствуют. Кроме того, в этом же исследовании показана ассоциация сывороточного уровня резистина с размером и стадией опухоли, а также метастазированием в постменопаузе [38]. При обследовании пациентов с метастатическим колоректальным раком отмечено повышение концентрации резистина в сыворотке крови. В другом клиническом исследовании сообщалось, что сывороточный уровень резистина был повышен у больных КРР с метастазами в отличие от пациентов с ожирением, но без опухолевых заболеваний в анамнезе [39].

Опубликованные данные о взаимосвязи резистина с возникновением опухолевых заболеваний и опухолевой прогрессией получены в основном в результате обследования пациентов с избыточной массой тела, однако появляются данные о возможном участии резистина в развитии раковой кахексии. Анализ содержания резистина у больных немелкоклеточным раком легкого и гастроэзофагеальным раком в стадии кахексии показал ассоциацию между высоким уровнем резистина и возникновением метастазов по сравнению с контрольной группой больных, у которых регистрировали нормальный уровень резистина [40].

Висфатин

Висфатин представляет собой плейотропный адипокин, секретируемый висцеральной жировой тканью, обладающий способностью имитировать инсулин. Циркулирующий уровень висфатина положительно коррелирует с инсулинорезистентностью, МС, диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Показана положительная корреляция между высоким уровнем висфатина, ожирением и риском развития опухолей. Высокое содержание висфатина в крови часто наблюдается при таких новообразованиях, как КРР, рак яичника, матки, желудка, простаты, молочной и щитовидной желез, злокачественные глиомы и лимфомы [41]. Показано участие висфатина в пролиферации опухолевых клеток, их метастазировании и химиорезистентности [42]. Высокий уровень висфатина отражает более агрессивное протекание опухолевого процесса, в том числе способность опухолевых клеток к инвазии. Такие выводы были сделаны на основе исследования, в котором сравнивали уровень содержания висфатина при гиперплазии эндометрия и раке эндометрия: более высокий уровень висфатина наблюдался при раке и не зависел от возраста и наличия метастазов. Аналогичные результаты были получены при исследовании рака молочной железы и толстой кишки [38, 39]. В частности, при РМЖ в постменопаузе более высокий уровень висфатина положительно коррелировал с TNM статусом [38]; более высокий уровень сывороточного висфатина также коррелировал с опухолевой прогрессией и более распространенной стадией колоректального рака [39].

Роль висфатина в развитии раковой кахексии все еще остается до конца непонятой. В белой жировой ткани онкобольных с кахексией, а также у животных на экспериментальных моделях с верифицированной кахексией были проанализированы вариации ко-экспрессии висфатина с белками, связанными с липолизом. Уровень экспрессии мРНК висфатина был значительно выше у пациентов с кахексией, а также у животных на промежуточной стадии кахексии; в то же время, несмотря на увеличение мРНК, концентрация висфатина на уровне белка оставалась неизменной. При этом, в отличие от экспериментов на животных, у пациентов с терминальной стадией кахексии экспрессия висфатина как на уровне экспрессии мРНК, так и на уровне белка в циркулирующей крови была значительно снижена [43]. Аналогичные изменения отмечены и в отношении снижения содержания адипонектина, что, возможно, отражает метаболические изменения и деградацию жировой ткани при прогрессировании кахексии.

Апелин

Апелин – секретируемый адипокин, свойства которого подобны лиганду рецептора ангиотензина-I(II). Помимо жировой ткани апелин экспрессируется клетками других тканей, включая клетки ЦНС, легких, печени и сердца [44]. Его роль в качестве адипокина остается до конца непонятной. По своим эффектам апелин во многом похож

на инсулин; он обладает провоспалительными свойствами и регулирует артериальное давление. В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что апелин способствует развитию заболеваний, связанных с ожирением, а также возникновению и прогрессированию опухолевых заболеваний, где его функция сводится к стимуляции ангиогенеза. На экспериментальных моделях показано, что высокая экспрессия апелина при ожирении способствует прогрессии РМЖ, а использование антагониста его рецептора при ожирении замедляет опухолевый рост [45].

При оценке взаимосвязи раковой кахексии и апелина недавно было показано, что значительно более высокий уровень апелина наблюдается в сыворотке крови и тканях у пациентов с гастроэзофагеальным раком в стадии кахексии по сравнению с контрольной группой. Однако корреляции между уровнем апелина и состоянием кахексии, а также с какими-либо клинико-патологическими параметрами не обнаружено [46].

Адипсин

Адипсин (фактор комплемента D, CFD) является одним из первых описанных адипокинов, который секретируется в значительных количествах адипоцитами. Ген адипсина является прямой мишенью фактора транскрипции PPARγ (рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, гамма) [47]. Адипсин контролирует альтернативный путь активации комплемента, стимулируя выработку C3a (активной формы компонента комплемента 3), и опосредованно участвует в таких процессах, как иммунный ответ, миграция клеток, дифференцировка адипоцитов и хоуминг гемопоэтических стволовых клеток, а также влияет на инсулинорезистентность [47].

Роль адипсина в развитии и прогрессии рака мало исследована. В одной из немногочисленных публикаций говорится о влиянии адипсина, секретируемого зрелыми адипоцитами, на активацию процесса аутофагии в клетках меланомы в ответ на химиотерапию [48]. В 2019 г. проведено исследование, в котором попытались выявить возможную взаимосвязь между адипсином, ожирением и онкогенезом. Обнаружено, что секретируемый жировой тканью молочной железы адипсин усиливает пролиферацию опухолевых стволовых клеток (ОСК) при раке молочной железы, причем, у пациенток с ожирением секреция адипсина была выражена сильнее. Дальнейшие исследования *in vitro* обнаружили способность адипсина стимулировать формирование сфероидов ОСК, а ингибирование адипсин-зависимой сигнализации подавляло как эту способность, так и экспрессию маркеров стволовости в ОСК [47]. Эти данные впервые позволили сформулировать гипотезу о том, что адипсин, секретируемый жировой тканью молочной железы, может быть важным компонентом ниши ОСК при раке молочной железы, в связи с чем актуальными являются исследования, направленные на выявление взаимосвязи между экспрессией адипсина и повышенным риском развития рака молочной железы у пациентов с ожирением, а также на изучение конкретных механизмов, обусловливающих действие адипсина при этом заболевании.

Лептин

Пептидный гормон лептин имеет молекулярную массу 16 кДа, секретируется адипоцитами и играет ключевую роль в регулировании энергетического баланса, снижая аппетит и увеличивая интенсивность метаболизма. Так как уровень лептина у людей с ожирением повышен, существует предположение, что при ожирении формируется резистентность клеток к лептину. Некоторые опухолевые заболевания, а именно рак прямой кишки, молочной железы и эндометрия, характеризуются повышенной экспрессией рецептора лептина ObR. Связываясь со своим рецептором ObR на клеточной поверхности, лептин активирует транскрипционный фактор STAT3, что приводит к нарушению регуляции апоптоза, как было показано на линейных клетках рака молочной железы, рака ободочной кишки и низкодифференцированных карцином яичника [49].

Лептин оказывает митогенное и антиапоптотическое действие на линейные клетки таких опухолевых линий, как клетки рака молочной железы, пищевода, толстой кишки и простаты, однако он ингибирует пролиферацию клеток рака поджелудочной железы [50]. На линейных клетках рака эндометрия и колоректального рака были получены данные о лептин-индуцированной пролиферации, инвазии и миграции клеток за счет сигнализации с участием PI3K/Akt/mTOR сигнальных путей, которые активируются при связывании фактора роста IGF-1 со своим рецептором, что свидетельствует о взаимосвязи метаболических нарушений и процессов канцерогенеза. Подавление активности MAPK и PI3K блокирует митогенные эффекты лептина на линейных опухолевых клетках [50]. Следует отметить, что значительная часть этих неблагоприятных эффектов лептина блокируется адипонектином как *in vitro*, так и *in vivo* [51].

В нескольких исследованиях сообщается о сравнении уровня лептина в сыворотке крови больных раком желудка с кахексией и без кахексии. В одной работе было показано, что при раке желудка у пациентов с кахексией регистрируется более высокий уровень лептина по сравнению с пациентами без кахексии [52], однако в другой работе эти данные не были подтверждены [53]. Результаты клинических исследований о корреляции между уровнем циркулирующего в крови лептина и возникновением различных опухолевых заболеваний противоречивы и нуждаются в дополнительных исследованиях, в том числе, возможно, включаю-

щих анализ соотношения лептина и адипонектина в крови у таких пациентов [54].

Половые гормоны

Влияние ожирения на синтез и биодоступность эндогенных половых гормонов имеет важное значение для понимания механизмов возникновения рака молочной железы и эндометрия у женщин с избыточной массой тела. При ожирении увеличивается превращение андрогенных предшественников в эстрадиол ароматазой в клетках жировой ткани, что ведет к повышению уровня эстрадиола в сыворотке крови, который оказывается не сбалансирован уровнем прогестерона. Повышенный уровень инсулина в сыворотке крови в результате дисфункции жировой ткани может приводить как к увеличению синтеза андрогенов в яичниках, так и к снижению синтеза глобулина в печени, который связывает и инактивирует половые гормоны. Последние данные о повышении в плазме крови концентрации эстрадиола и тестостерона и снижении концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, у женщин в постменопаузе с ожирением подтверждают взаимозависимость метаболизма половых гормонов и ожирения [55], что необходимо учитывать при разработке мер профилактики рака, ассоциированного с ожирением.

Взаимосвязь эндогенных половых гормонов и опухолевой прогрессии при раке молочной железы и раке эндометрия достоверно установлена. Проспективные исследования демонстрируют, что уровень эндогенных половых гормонов тесно связан с риском их развития в постменопаузе [56]. Предполагается, что пролиферативное действие эстрогена на эпителиальную ткань молочной железы и эндометрия является основным механизмом запуска канцерогенеза.

Система активаторов плазминогена: урокиназа uPA, ее рецептор uPAR и ингибитор активаторов плазминогена PAI-1

Система активатора плазминогена состоит из урокиназы uPA, её рецептора uPAR и двух специфических ингибиторов PAI-1 и PAI-2. uPA превращает неактивный плазминоген в плазмин, который в кровеносном русле запускает процесс фибринолиза, а в ткани – ремоделирование базальной мембраны и внеклеточного матрикса (ВКМ). Данные последних лет указывают на то, что плазминоген и урокиназная система играют важную роль в целом ряде процессов, связанных с опухолевой прогрессией, а именно стимулируют опухолевый неоангиогенез, а также интравазацию, инвазию и метастазирование опухолевых клеток и окружающей стромы. Повышенная экспрессия uPA, uPAR и PAI-1 обнаружена почти во всех типах опухолей; более того, в ряде случаев наблюдается высокая положительная корреляция между уровнем экспрессии этих белков в ткани опухоли и плохим прогнозом как в отношении риска появления метастаз, так и химиорезистентности. При исследовании роли урокиназной системы в опухолевой прогрессии было обнаружено, что экспрессия uPA и uPAR часто оказывается повышена и свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания [57]. Для клеток меланомы человека *in vitro* было продемонстрировано, что сигнальные эффекты uPAR опосредованы латеральным взаимодействием uPAR с α5β1-интегринами и через них с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR), высокая экспрессия и активность которого отмечены в различных типах опухолей помимо меланомы [58]. Результатом формирования комплекса uPAR с α5β1-интегринами и EGFR является активация PI3K-mTOR-HIFα сигнального пути, что повышает способность опухолевых клеток к инвазии и увеличивает интенсивность гликолиза. Таким образом, uPA/uPAR система представляет собой ключевую точку регуляции как фенотипических свойств (инвазия и метастатический потенциал) клеток меланомы, так и их гликолитического метаболизма. Это позволяет рассматривать uPA/uPAR в качестве перспективной мишени при разработке адъювантных или самостоятельных подходов к лечению меланомы [58].

PAI-1 является ингибитором сериновых протеаз, его экспрессия обнаруживается в адипоцитах, эндотелиальных и стромальных клетках жировой ткани. PAI-1 не только продуцируется адипоцитами жировой ткани, но и влияет на их дифференцировку и инсулин-зависимую сигнализацию. Несмотря на то, что PAI-1 ингибирует урокиназу, которая стимулирует деградацию ВКМ и инвазию опухолевых клеток, сам PAI-1 оказывает стимулирующее влияние на их рост, инвазию и метастазирование. В основе этих эффектов лежат взаимодействие PAI-1 с белками ВКМ и рецепторами ВКМ и их активация. Увеличение экспрессии PAI-1 было обнаружено при многих типах рака, ассоциированных с ожирением, и коррелирует с прогрессией рака молочной железы, эндометрия, КРР, рака щитовидной железы, почки и простаты. Помимо аутокринной продукции PAI-1 опухолевыми клетками, системный уровень PAI-1, вероятно, также имеет важное значение для стимуляции опухолевого роста [59]. У мышей линии Min, дефектных по гену белка Apc (Adenomatous polyposis coli), терапия ингибитором PAI-1 снижала образование полипов в кишечнике [54]. Недавно появились данные о том, что активация экспрессии PAI-1, характерная для МС, ассоциирована с течением рака молочной железы у женщин по более агрессивному сценарию. Предположительно, стимулирующая роль PAI-1 в канцерогенезе и опухолевом росте обусловлена именно его способностью усиливать миграцию клеток и опухолевый неоангиогенез.

Одна из характерных черт клеток опухоли – способность продуцировать факторы роста и

протеолитические ферменты, обеспечивающие деградацию и ремоделирование окружающего матрикса, инвазию клеток в окружающие ткани, неоангиогенез, рост опухолевых масс и метастазирование. Увеличение экспрессии и/или активности урокиназы, повышение содержания рецептора урокиназы в ткани опухоли или окружающей строме коррелируют с негативным клиническим прогнозом [60]. Экспрессия uPAR регулируется некоторыми стероидными гормонами и факторами роста. Показано значимое влияние uPA и uPAR на инвазию и метастазирование гормонозависимых видов рака: прежде всего рака простаты и РМЖ. 8-мерный пептид A6, используемый как антагонист uPA и обладающий антиангиогенным и проапоптотическим эффектами, блокирует опухолевую прогрессию гормон-чувствительного рака молочной железы в экспериментах на крысах *in vivo* и линейных раковых клетках *in vitro*. *In vivo* введение A6 пептида усиливает противоопухолевые эффекты гормональной терапии при использовании его в комбинации с тамоксифеном (антиэстрогеном) на сингенной модели рака молочной железы у крыс. Эти исследования показывают, что применение такого рода агентов в сочетании с гормональной терапией может повышать эффективность лечения за счёт ингибирования ангиогенеза и индукции гибели опухолевых клеток [61].

Воспаление

Злокачественные новообразования часто сопровождаются воспалительными тканевыми реакциями. Воспалительное опухолевое микроокружение продуцирует большое количество провоспалительных факторов и цитокинов. Роль этих факторов и механизмы их действия при канцерогенезе до конца не ясны, однако в разных исследованиях было продемонстрировано их важное прогностическое значение [62]. Ожирение можно рассматривать как вариант слабовыраженного системного воспаления. Жировая ткань является не только производителем, но и тканевым депо провоспалительных цитокинов: TNF-α, IL-1, IL-6, MCP-1 (моноцитарный хемотаксический фактор 1) и др. Можно предположить, что длительная циркуляция этих цитокинов в крови может как стимулировать опухолевую трансформацию клеток (так как эти цитокины обладают митогенным эффектом на клетки), так и поддерживать уже сформированное опухолью воспалительное микроокружение [63, 64]. Так, прямое участие в запуске канцерогенеза было показано на примере TNF-α – одного из наиболее известных факторов воспаления, который участвует не только в злокачественной трансформации на ранних, но и на последующих этапах опухолевой прогрессии. Сигнализация TNF-α через рецептор TNF-R1 приводит к активации NF-κB, что, в свою очередь, активирует белки c-FLIP и cIAP1, которые являются факторами, подавляющими апоптоз и способствующими выживанию клеток. Кроме того, некоторые опухолевые клетки сами продуцируют TNF-α. Обнаружено, что TNF-α, который продуцируется клетками рака яичников, стимулирует ряд факторов, включая фактор роста сосудов VEGF и хемокины CXCR4 и CXCL12, которые способствуют прогрессированию заболевания. Точные сигнальные механизмы действия TNF-α, повышение которого характерно как для ожирения, так и для опухолевого роста, до конца не ясны, но известно, что повышенный уровень TNF-α в сыворотке крови при опухолевом заболевании коррелирует с высоким риском летальности и, в меньшей степени, с неблагоприятным прогнозом [65]. Показано, что повышение системного уровня TNF-α играет значимую роль на самых ранних этапах некоторых опухолевых заболеваний. Так, высокий уровень TNF-α достоверно ассоциирован с повышенным риском развития колоректальной аденомы [66].

В норме провоспалительный цитокин IL-6 играет важную роль при остром воспалительном ответе и участвует в созревании B-клеток. Однако есть данные, указывающие на его тесную взаимосвязь с хроническим воспалением и раком. Уровень IL-6 повышен в плазме крови при ожирении, и, подобно TNF-α, высокий уровень IL-6 коррелирует с общей смертностью от рака и повышенным риском возникновения предраковых состояний. Увеличение активности промотера IL-6 отмечается при некоторых типах гемобластозов [66]. Влияние IL-6 на пролиферацию и выживаемость клеток опосредовано через активацию JAK-сигнального пути (янус-киназа JAK) и белка STAT3 семейства транскрипционных факторов. Нами показано, что рецептор урокиназы uPAR может регулировать экспрессию IL-6 в клетках нейробластомы, причем повышение его экспрессии ассоциировано с активацией программы эпителиально-мезенхимального перехода [67]. Кроме того, высокая экспрессия урокиназного рецептора в опухолях обнаруживается не только в виде мембранно-связанного белка, но и в виде растворимой формы (suPAR, soluble uPAR). Растворимый uPAR является мощным хемоаттрактантом для клеток иммунной системы, в частности нейтрофилов, и способен привлекать их в очаг воспаления через активацию хемокиновых рецепторов fMLP пептида [68]. Помимо функции uPAR, которая связана с его взаимодействием с урокиназой, именно способность uPAR поддерживать воспаление объясняет неудачи, связанные с использованием блокирования урокиназы при лечении новообразований, и делает необходимым дальнейшее изучение свойств урокиназного рецептора в клетках опухоли и окружающей её провоспалительной стромы.

Воспалительная реакция, сопровождающая ожирение, включает и другие компоненты, способствующие опухолевой прогрессии. Среди них следует отметить матриксные металлопротеина-

зы (MMP), активность которых регулируется в том числе и урокиназой и которые обеспечивают инвазию опухолевых клеток и метастазирование. Индукция мРНК некоторых MMP при ожирении, а также описанное влияние MMP на дифференцировку преадипоцитов дополнительно свидетельствуют о вероятной взаимосвязи ожирения с риском возникновения опухоли [69]. Окислительный стресс, как составная часть хронического воспаления, может также создавать микроокружение, благоприятное для возникновения и прогрессирования опухолевых заболеваний при ожирении.

Заключение

Детали молекулярных и клеточных механизмов влияния избыточного веса на возникновение и прогрессирование опухолевых заболеваний мало изучены. Мало известно о взаимосвязи нарушения функции жировой ткани с инсулинорезистентностью, изменением содержания половых гормонов в плазме крови и клиническим прогнозом при злокачественных новообразованиях. Возможно, что процессы, связанные с нарушением чувствительности к инсулину и метаболическим синдромом, увеличением содержания факторов роста или их активности, оксидативным стрессом, снижением уровня сывороточного адипонектина, нарушением функционирования иммунной системы и воспалением, могут отражать не только патогенез начавшегося опухолевого процесса, но и быть причиной малигнизации нормальных клеток (рис. 2). Поддержание веса в пределах нормы снижает риск развития рака толстой кишки, молочной железы, эндометрия, почечно-клеточного рака, аденокарциномы пищеводы и рака простаты, что позволяет сформулировать новые подходы к профилактике рака. Более пристальное изучение факторов и механизмов, поддерживающих ожирение и нарушения метаболизма, с точки зрения их роли в канцерогенезе позволит не только выявить фундаментальные механизмы этого процесса, но и определить новые мишени в диагностике и лечении опухолей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Afanas'ev S.G., Kishkina A.Y., Spirina L.V.* The role of metabolic syndrome variant in the malignant tumors progression. Diabetes Metab Syndr. 2018; 12(5): 807–812. doi: 10.1016/j.dsx.2018.04.028.

2. *Harvey I., Boudreau A., Stephens J.M.* Adipose tissue in health and disease. Open Biol. 2020 Dec; 10(12): 200291. doi: 10.1098/rsob.200291.

3. *De Pergola G., Silvestris F.* Obesity as a major risk factor for cancer. J Obes. 2013; 2013: 291546. doi: 10.1155/2013/291546.

4. *Amin M.N., Hussain M.S., Sarwar M.S., Rahman Moghal M.M., Das A., Hossain M.Z., Chowdhury J.A., Millat M.S., Islam M.S.* How the association between obesity and inflammation may lead to insulin resistance and cancer. Diabetes Metab Syndr. 2019; 13(2): 1213–24. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.041.

5. *Ziemke F., Mantzoros C.S.* Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. Am J Clin Nutr. 2010 Jan; 91(1): 258S–261S. doi: 10.3945/ajcn.2009.28449C.

6. *Porporato P.E.* Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. Oncogenesis. 2016 Feb 22; 5(2): e200. doi: 10.1038/oncsis.2016.3.

7. *Yoon Y.S., Kwon A.R., Lee Y.K., Oh S.W.* Circulating adipokines and risk of obesity related cancers: A systematic review and meta-analysis. Obes Res Clin Pract. 2019 Jul-Aug; 13(4): 329–339. doi: 10.1016/j.orcp.2019.03.006.

8. *Rubio-Jurado B., Balderas-Peña L.M., García-Luna E.E., Zavala-Cerna M.G., Riebeling-Navarro C., Reyes P.A., Nava-Zavala A.H.* Obesity, Thrombotic Risk, and Inflammation in Cancer. Adv Clin Chem. 2018; 85: 71–89. doi: 10.1016/bs.acc.2018.02.006.

9. *Larsson S.C., Rutegård J., Bergkvist L., Wolk A.* Physical activity, obesity, and risk of colon and rectal cancer in a cohort of Swedish men. Eur J Cancer. 2006 Oct; 42(15): 2590–7. doi: 10.1016/j.ejca.2006.04.015.

10. *Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J.* Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 2003; 348(17): 1625–38. doi: 10.1056/NEJMoa021423.

11. *Renehan A.G., Tyson M., Egger M., Heller R.F., Zwahlen M.* Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet. 2008 Feb 16; 371(9612): 569–78. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X.

12. *Quail D.F., Dannenberg A.J.* The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. Nat Rev Endocrinol. 2019 Mar; 15(3): 139–154. doi: 10.1038/s41574-018-0126-x.

13. *Bergan-Roller H.E., Sheridan M.A.* The growth hormone signaling system: Insights into coordinating the anabolic and catabolic actions of growth hormone. Gen Comp Endocrinol. 2018; 258: 119–33. doi: 10.1016/j.ygcen.2017.07.028.

14. *Bauer T.W., Liu W., Fan F., Camp E.R., Yang A., Somcio R.J., Bucana C.D., Callahan J., Parry G.C., Evans D.B., Boyd D.D., Mazar A.P., Ellis L.M.* Targeting of urokinase plasminogen activator receptor in human pancreatic carcinoma cells inhibits c-Met- and insulin-like growth factor-I receptor-mediated migration and invasion and orthotopic tumor growth in mice. Cancer Res. 2005 Sep 1; 65(17): 7775–81. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0946.

15. *Tsujimoto T., Kajio H., Sugiyama T.* Association between hyperinsulinemia and increased risk of cancer death in nonobese and obese people: A population-based observational study. Int J Cancer. 2017 Jul 1; 141(1): 102–111. doi: 10.1002/ijc.30729.

16. *Ahmed H.H., Hameed E.R.A., Shalby A.B. E.-N.H.* Potent role of lipocalin in childhood obesity. World J Med Sci. 2012; 7(2): 100–4.

17. *Di Zazzo E., Polito R., Bartollino S., Nigro E., Porcile C., Bianco A., Daniele A., Moncharmont B.* Adiponectin as Link Factor between Adipose Tissue and Cancer. Int J Mol Sci. 2019 Feb 15; 20(4): 839. doi: 10.3390/ijms20040839.

18. *Karnati H.K., Panigrahi M.K., Li Y, Tweedie D., Greig N.H.* Adiponectin as a Potential Therapeutic Target for Prostate Cancer. Curr Pharm Des. 2017; 23(28): 4170–4179. doi: 10.2174/1381612823666170208123553.

19. *Nunez N.P., Oh W.J., Rozenberg J., Perella C., Anver M., Barrett J.C., Perkins S.N., Berrigan D., Moitra J., Varticovski L., Hursting S.D., Vinson C.* Accelerated tumor formation in a fatless mouse with type 2 diabetes and inflammation. Cancer Res. 2006 May 15; 66(10): 5469–76. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4102.

20. *Batista M.L.Jr., Olivan M., Alcantara P.S., Sandoval R., Peres S.B., Neves R.X., Silverio R., Maximiano L.F., Otoch J.P., Seelaender M.* Adipose tissue-derived factors as potential biomarkers in cachectic cancer patients. Cytokine. 2013 Feb; 61(2): 532–9. doi: 10.1016/j.cyto.2012.10.023.

21. *Kyriakakis E., Frismantiene A., Dasen B., Pfaff D., Rivero O., Lesch K.P., Erne P., Resink T.J., Philippova M.* T-cadherin promotes autophagy and survival in vascular smooth muscle cells through MEK1/2/Erk1/2 axis activation. Cell Signal. 2017 Jul; 35: 163–175. doi: 10.1016/j.cellsig.2017.04.004.

22. *Rubina K., Talovskaya E., Cherenkov V., Ivanov D., Stambolsky D., Storozhevykh T., Pinelis V., Shevelev A., Parfyonova Y., Resink T., Erne P., Tkachuk V.* LDL induces intracellular signalling and cell migration via atypical LDL-binding protein T-cadherin. Mol Cell Biochem. 2005 May; 273(1–2): 33–41. doi: 10.1007/s11010-005-0250-5.

23. *Balatskaya M., Sharonov G., Baglay A., Balatskiy A. Tkachuk V.* One receptor, two ligands, different responses: T-cadherin as a receptor for low density lipoprotein and adiponectin. FEBS J. 2017; 284: 102–403. doi: 10.1111/febs.14174.

24. *Shehzad A., Iqbal W., Shehzad O., Lee Y.S.* Adiponectin: Regulation of its production and its role in human diseases. Hormones. 2012 Jan; 11(1): 8–20. doi: 10.1007/BF03401534.

25. *Parker-Duffen J.L., Nakamura K., Silver M., Kikuchi R., Tigges U., Yoshida S., Denzel M.S., Ranscht B., Walsh K.* T-cadherin is essential for adiponectin-mediated revascularization. J Biol Chem. 2013 Aug 23; 288(34): 24886–97. doi: 10.1074/jbc.M113.454835.

26. *Rubina K., Kalinina N., Potekhina A., Efimenko A., Semina E., Poliakov A., Wilkinson D.G., Parfyonova Y., Tkachuk V.* T-cadherin sup-

presses angiogenesis in vivo by inhibiting migration of endothelial cells. Angiogenesis. 2007; 10(3): 183–95. doi: 10.1007/s10456-007-9072-2.

27. *Rubina K.A., Surkova E.I., Semina E.V., Sysoeva V.Y., Kalinina N.I., Poliakov A.A., Treshalina H.M., Tkachuk V.A.* T-Cadherin Expression in Melanoma Cells Stimulates Stromal Cell Recruitment and Invasion by Regulating the Expression of Chemokines, Integrins and Adhesion Molecules. Cancers (Basel). 2015 Jul 21; 7(3): 1349–70. doi: 10.3390/cancers7030840.

28. *Hebbard L.W., Garlatti M., Young L.J., Cardiff R.D., Oshima R.G., Ranscht B.* T-cadherin supports angiogenesis and adiponectin association with the vasculature in a mouse mammary tumor model. Cancer Res. 2008 Mar 1; 68(5): 1407–16. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2953.

29. *Andreeva A.V., Kutuzov M.A.* Cadherin 13 in cancer. Genes Chromosomes Cancer. 2010 Sep; 49(9): 775–90. doi: 10.1002/gcc.20787.

30. *Rubina K.A., Sysoeva V.Y., Zagorujko E.I., Tsokolaeva Z.I., Kurdina M.I., Parfyonova Y.V., Tkachuk V.A.* Increased expression of uPA, uPAR, and PAI-1 in psoriatic skin and in basal cell carcinomas. Arch Dermatol Res. 2017 Aug; 309(6): 433–442. doi: 10.1007/s00403-017-1738-z.

31. *Рубина К.А., Сысоева В.Ю., Семина Е.В., Юрлова Е.И., Молочков В.А., Хлебникова А.Н., Седова Т.Г.* Особенности экспрессии Т-кадгерина в кератиноцитах и сосудах эпителиальных опухолей кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013; 2013(1): 9–14. [*Rubina K.A., Sysoeva V.Yu., Semina E.V., Yurlova E.I., Molochkov V.A., Khlebnikova A.N., Sedova T.G.* Features of T-cadherin expression in keratinocytes and vessels of epithelial skin tumors. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2013; 2013(1): 9–14. (in Russian)].

32. *McWilliam J., editor*. Cadherins: Types, Structure and Functions. NY (USA): Nova Science Publishers; 2020. 171 p.

33. *Duan B.S., Xie L.F., Wang Y.* Aberrant Methylation of T-cadherin Can Be a Diagnostic Biomarker for Colorectal Cancer. Cancer Genomics Proteomics. 2017 Jul-Aug; 14(4): 277–284. doi: 10.21873/cgp.20038.

34. *Polito R., Nigro E., Fei L., DE Magistris L., Monaco M.L., D'Amico R., Naviglio S., Signoriello G., Daniele A.* Adiponectin Is Inversely Associated With Tumour Grade in Colorectal Cancer Patients. Anticancer Res. 2020 Jul; 40(7): 3751–3757. doi: 10.21873/anticanres.14364.

35. *Nigro E., Schettino P., Polito R., Scudiero O., Monaco M.L., De Palma G.D., Daniele A.* Adiponectin and colon cancer: evidence for inhibitory effects on viability and migration of human colorectal cell lines. Mol Cell Biochem. 2018 Nov; 448(1–2): 125–135. doi: 10.1007/s11010-018-3319-7.

36. *Tarkowski A., Bjersing J., Shestakov A., Bokarewa M.I.* Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4. J Cell Mol Med. 2009 Sep; 14(6b): 1419–31. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00899.x.

37. *Deshmukh S.K., Srivastava S.K., Zubair H., Bhardwaj A., Tyagi N., Al-Ghadhban A., Singh A.P., Dyess D.L., Carter J.E., Singh S.* Resistin potentiates chemoresistance and stemness of breast cancer cells: Implications for racially disparate therapeutic outcomes. Cancer Lett. 2017 Jun 28; 396: 21–29. doi: 10.1016/j.canlet.2017.03.010.

38. *Assiri A.M., Kamel H.F., Hassanien M.F.* Resistin, visfatin, adiponectin, and leptin: risk of breast cancer in pre- and postmenopausal saudi females and their possible diagnostic and predictive implications as novel biomarkers. Dis Markers. 2015; 2015: 253519. doi: 10.1155/2015/253519.

39. *Nakajima T.E., Yamada Y., Hamano T., Furuta K., Matsuda T., Fujita S., Kato K., Hamaguchi T., Shimada Y.* Adipocytokines as new promising markers of colorectal tumors: adiponectin for colorectal adenoma, and resistin and visfatin for colorectal cancer. Cancer Sci. 2010 May; 101(5): 1286–91. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01518.x.

40. *Demiray G., Değirmencioğlu S., Uğurlu E., Yaren A.* Effects of Serum Leptin and Resistin Levels on Cancer Cachexia in Patients With Advanced-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Med Insights Oncol. 2017 Feb 20; 11: 1179554917690144. doi: 10.1177/1179554917690144.

41. *Yaku K., Okabe K., Hikosaka K., Nakagawa T.* NAD Metabolism in Cancer Therapeutics. Front Oncol. 2018 Dec 12; 8: 622. doi: 10.3389/fonc.2018.00622.

42. *Lin T.C.* The role of visfatin in cancer proliferation, angiogenesis, metastasis, drug resistance and clinical prognosis. Cancer Manag Res. 2019 Apr 23; 11: 3481–3491. doi: 10.2147/CMAR.S199597.

43. *Silvério R., Lira F.S., Oyama L.M., Oller do Nascimento C.M., Otoch J.P., Alcântara P.S.M., Batista M.L.Jr., Seelaender M.* Lipases and lipid droplet-associated protein expression in subcutaneous white adipose tissue of cachectic patients with cancer. Lipids Health Dis. 2017 Aug; 16(1): 159. doi: 10.1186/s12944-017-0547-x.

44. *Wysocka M.B., Pietraszek-Gremplewicz K., Nowak D.* The Role of Apelin in Cardiovascular Diseases, Obesity and Cancer. Front Physiol. 2018 May 23; 9: 557. doi: 10.3389/fphys.2018.00557.

45. *Gourgue F., Mignion L., Van Hul M., Dehaen N., Bastien E., Payen V., Leroy B., Joudiou N., Vertommen D., Bouzin C., Delzenne N., Gallez B., Feron O., Jordan B.F., Cani P.D.* Obesity and triple-negative-breast-cancer: Is apelin a new key target? J Cell Mol Med. 2020; 24(17): 10233–44. doi: 10.1111/jcmm.15639.

46. *Diakowska D., Markocka-Mączka K., Szelachowski P., Grabowski K.* Serum levels of resistin, adiponectin, and apelin in gastroesophageal cancer patients. Dis Markers. 2014; 2014: 619649. doi: 10.1155/2014/619649.

47. *Goto H., Shimono Y., Funakoshi Y., Imamura Y., Toyoda M., Kiyota N., Kono S., Takao S., Mukohara T., Minami H.* Adipose-derived stem cells enhance human breast cancer growth and cancer stem cell-like properties through adipsin. Oncogene. 2019; 38(6): 767–779. doi: 10.1038/s41388-018-0477-8.

48. *Liu Z., Xu J., He J., Liu H., Lin P., Wan X., Navone N.M, Tong Q., Kwak L.W., Orlowski R.Z., Yang J.* Mature adipocytes in bone marrow protect myeloma cells against chemotherapy through autophagy activation. Oncotarget. 2015 Oct 27; 6(33): 34329–41. doi: 10.18632/oncotarget.6020.

49. *Kato S., Abarzua-Catalan L., Trigo C., Delpiano A., Sanhueza C., García K., Ibañez C., Hormazábal K., Diaz D., Brañes J., Castellón E., Bravo E., Owen G., Cuello M.A.* Leptin stimulates migration and invasion and maintains cancer stem-like properties in ovarian cancer cells: an explanation for poor outcomes in obese women. Oncotarget. 2015; 6(25): 21100–19. doi: 10.18632/oncotarget.4228.

50. *Zhou W., Tian Y., Gong H., Guo S., Luo C.* Oncogenic role and therapeutic target of leptin signaling in colorectal cancer. Expert Opin Ther Targets. 2014 Aug; 18(8): 961–71. doi: 10.1517/14728222.2014.926889.

51. *Wu X., Yan Q., Zhang Z., Du G., Wan X.* Acrp30 inhibits leptin-induced metastasis by downregulating the JAK/STAT3 pathway via AMPK activation in aggressive SPEC-2 endometrial cancer cells. Oncol Rep. 2012 May; 27(5): 1488–96. doi: 10.3892/or.2012.1670.

52. *Kerem M., Ferahkose Z., Yilmaz U.T., Pasaoglu H., Ofluoglu E., Bedirli A., Salman B., Sahin T.T., Akin M.* Adipokines and ghrelin in gastric cancer cachexia. World J Gastroenterol. 2008; 14(23): 3633–41. doi: 10.3748/wjg.14.3633.

53. *Huang Q., Fan Y.-Z., Ge B.-J., Zhu Q., Tu Z.-Y.* Circulating Ghrelin in Patients with Gastric or Colorectal Cancer. Dig Dis Sci. 2007 Feb; 52(3): 803–9. doi: 10.1007/s10620-006-9508-3.

54. *Singhal M., Vishnu M.V.R., Raju S.V., Upadhyay Y.* Interrelationship between obesity and cancer (A Review). Acad J Cancer Res. 2013; 6(1): 13–20. doi: 10.5829/idosi.ajcr.2013.6.1.739.

55. *Baglietto L., English D.R., Hopper J.L., MacInnis R.J., Morris H.A., Tilley W.D., Krishnan K., Giles G.G.* Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition. Breast Cancer Res Treat. 2009 May; 115(1): 171–9. doi: 10.1007/s10549-008-0069-3.

56. *Brown S.B., Hankinson S.E.* Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers. Steroids. 2015 Jul; 99(Pt A): 8–10. doi: 10.1016/j.steroids.2014.12.013.

57. *Noh H., Hong S., Huang S.* Role of urokinase receptor in tumor progression and development. Theranostics. 2013 Jun; 3(7): 487–95. doi: 10.7150/thno.4218.

58. *Laurenzana A., Chillà A., Luciani C., Peppicelli S., Biagioni A., Bianchini F., Tenedini E., Torre E., Mocali A., Calorini L., Margheri F., Fibbi G., Del Rosso M.* uPA/uPAR system activation drives a glycolytic phenotype in melanoma cells. Int J Cancer. 2017 Sep 15; 141(6): 1190–1200. doi: 10.1002/ijc.30817.

59. *Kubala M.H., DeClerck Y.A.* The plasminogen activator inhibitor-1 paradox in cancer: a mechanistic understanding. Cancer Metastasis Rev. 2019 Sep; 38(3): 483–492. doi: 10.1007/s10555-019-09806-4.

60. *Mahmood N., Mihalcioiu C., Rabbani S.A.* Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) and Its Receptor (uPAR): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. Front Oncol. 2018 Feb 12; 8: 24. doi: 10.3389/fonc.2018.00024.

61. *Guo Y., Mazar A.P., Lebrun J.J., Rabbani S.A.* An antiangiogenic urokinase-derived peptide combined with tamoxifen decreases tumor growth and metastasis in a syngeneic model of breast cancer. Cancer Res. 2002 Aug 15; 62(16): 4678–84.

62. *Данилова Н.В., Михайлов И.А., Олейникова Н.А., Малькова П.Г., Чайка А.В., Хомяков В.М., Какоткин В.В., Юдин М.Ю.* Персистенция антигенов вируса Эпштейна-Барр при раке желудка: характеристика воспалительных клеточных реакций в опухоли. Архив патологии. 2021; 83(1): 18–24. [*Danilova N.V., Mikhailov I.A., Oleinikova N.A., Mal'kov P.G., Chaika A.V., Khomyakov V.M., Kakotkin V.V., Yudin M.Yu.* Persistence of Epstein-Barr virus antigens in gastric cancer: characteristic of inflammatory cellular reactions in tumor. Archive of Pathology. 2021; 83(1): 18–24. (in Russian)]. doi: 10.17116/patol20218301118.

63. *Deng T., Lyon C.J., Bergin S., Caligiuri M.A., Hsueh W.A.* Obesity, Inflammation, and Cancer. Annu Rev Pathol. 2016 May 23; 11: 421–49. doi: 10.1146/annurev-pathol-012615-044359.

64. *Kahn C.R., Wang G., Lee K.Y.* Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. J Clin Invest. 2019 Oct 1; 129(10): 3990–4000. doi: 10.1172/JCI129187.

65. *Il'yasova D., Colbert L.H., Harris T.B., Newman A.B., Bauer D.C., Satterfield S., Kritchevsky S.B.* Circulating levels of inflammatory markers

and cancer risk in the health aging and body composition cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Oct; 14(10): 2413–8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0316.

66. *Zhang X., Liu S., Zhou Y.* Circulating levels of C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor-α and risk of colorectal adenomas: a meta-analysis. Oncotarget. 2016; 7(39): 64371–79. doi: 10.18632/oncotarget.11853.

67. *Semina E.V., Rubina K.A., Shmakova A.A., Rysenkova K.D., Klimovich P.S., Aleksanrushkina N.A., Sysoeva V.Y., Karagyaur M.N., Tkachuk V.A.* Downregulation of uPAR promotes urokinase translocation into the nucleus and epithelial to mesenchymal transition in neuroblastoma. J Cell Physiol. 2020 Sep; 235(9): 6268–6286. doi: 10.1002/jcp.29555.

68. *Pliyev B.K.* Activated human neutrophils rapidly release the chemotactically active D2D3 form of the urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR/CD87). Mol Cell Biochem. 2009 Jan; 321(1–2): 111–22. doi: 10.1007/s11010-008-9925-z.

69. *Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Ramirez-Acuña J.M., Perez-Romero B.A., Guerrero-Rodriguez J.F., Martinez-Avila N., Martinez-Fierro M.L.* The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. Int J Mol Sci. 2020 Dec 20; 21(24): 9739. doi: 10.3390/ijms21249739.

Поступила/Received 18.02.2021
Принята в печать/Accepted 17.06.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Семина Екатерина Владимировна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России; старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории генных и клеточных технологий по совместительству, факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова; старший научный сотрудник отдела хирургии по совместительству, Медицинский научно-образовательный центр, МГУ им. М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия). E-semina@yandex.ru. SPIN-код: 4586-4001. Researcher ID (WOS): A-8184-2014. Author ID (Scopus): 35081127300. ORCID: 0000-0002-3927-9286.

Данилова Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел клинической патологии, Медицинский научно-образовательный центр, МГУ им. М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6878-2025. Researcher ID (WOS): H-6477-2014. Author ID (Scopus): 36613033400. ORCID: 0000-0001-7848-6707.

Олейникова Нина Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отдел клинической патологии, Медицинский научно-образовательный центр, МГУ им. М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4076-2637. Researcher ID (WOS): H-7672-2014. Author ID (Scopus): 57193513523. ORCID: 0000-0001-8564-8874.

Агапов Михаил Андреевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела хирургии, Медицинский научно-образовательный центр, МГУ им. М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2887-6341. Author ID (Scopus): 25931366400. ORCID: 0000-0002-6569-7078.

Рубина Ксения Андреевна, доктор биологических наук, доцент по специальности биохимия, заведующая лабораторией морфогенеза и репарации тканей, факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9471-2511. Researcher ID (WOS): A-8208-2014. Author ID (Scopus): 7004199601. ORCID: 0000-0002-7166-7406.

ВКЛАД АВТОРОВ

Семина Екатерина Владимировна: концепция и дизайн исследования, обзор литературы, анализ данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Данилова Наталья Владимировна: анализ данных, составление черновика рукописи.
Олейникова Нина Александровна: анализ данных, составление черновика рукописи.
Агапов Михаил Андреевич: концепция и дизайн исследования, составление черновика рукописи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Рубина Ксения Андреевна: обзор литературы, анализ данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-115-50422).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina V. Semina, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Endocrinology, National Medical Research Center of Cardiology; Senior Researcher, Laboratory of Gene and Cell Technologies, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). E-mail: e-semina@yandex.ru. Researcher ID (WOS): A-8184-2014. Author ID (Scopus): 35081127300. ORCID: 0000-0002-3927-9286.

Natalia V. Danilova, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Pathology, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): H-6477-2014. Author ID (Scopus): 36613033400. ORCID: 0000-0001-7848-6707.

Nina A. Oleinikova, MD, PhD, Researcher, Department of Clinical Pathology, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): H-7672-2014. Author ID (Scopus): 57193513523. ORCID: 0000-0001-8564-8874.

Mikhail A. Agapov, MD, DSc, Leading Researcher, Surgery Department, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 25931366400. ORCID: 0000-0002-6569-7078.

Ksenia A. Rubina, DSc, Assistant Professor, Head of Laboratory of Morphogenesis and Tissue Repair, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): A-8208-2014. Author ID (Scopus): 7004199601. ORCID: 0000-0002-7166-7406.

AUTHOR CONTRIBUTION

Ekaterina V. Semina: study conception and design, data collection and analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Natalia V. Danilova: data analysis, drafting of the manuscript.
Nina A. Oleinikova: data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.
Mikhail A. Agapov: study conception and design, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Ksenia A. Rubina: data collection and interpretation, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding
This research was supported by the Russian Foundation of Basic Research (Project No. 20-115-50422).
Conflict of interest
The authors declare that there is no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-146-151
УДК: 616-006-07-08

Для цитирования: *Шапошников А.В., Кит О.И., Дженкова Е.А., Легостаева К.В.* Онкогенная диагностика и терапия. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 146–151. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-146-151
For citation: *Shaposhnikov A.V., Kit O.I., Dzhenkova E.A., Legostaeva K.V.* Cancer–induced diagnostic and therapeutic interven-tions. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 146–151. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-146-151

ОНКОГЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

А.В. Шапошников[1], О.И. Кит[1], Е.А. Дженкова[1], К.В. Легостаева[2]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия[1]
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63. E-mail:alexshap@donpac.ru[1]
ФГБ ОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия[2]
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29[2]

Аннотация

Представлен систематизированный анализ мировой литературы, посвященной механизмам возникновения и развития «*de novo*» опухолевых очагов, вызванных негативными воздействиями физических и медикаментозных агентов на этапах профилактики, диагностики и лечения злокачественных новообразований различной локализации. Проведен поиск доступных источников, опубликованных за последние 5–6 лет в базах данных Medline, Elibrary, Pubmed, из которых 34 включено в настоящий обзор. Компьютерная томография в диагностике и лучевая терапия в лечении злокачественных новообразований увеличивают риск возникновения вторых первичных опухолевых очагов в 1,5–3 раза. Высоким канцерогенным потенциалом обладают многие препараты для лечения хронических неопухолевых заболеваний. Онкогенность химиотерапевтических средств, особенно в многолетней перспективе, является значимой. Инвазивные диагностические и лечебные методы также потенциально туморогенны. Часть описанных негативных эффектов различных методов диагностики и лечения в онкологии следует отнести к «неизбежным онкоятрогениям», обусловленным спецификой злокачественного процесса, вследствие чего их применение требует взвешенного подхода и разумного ограничения.

Ключевые слова: ятрогения, постлучевая и медикаментозная канцерогенность, онкогенные негативы инвазивных вмешательств.

CANCER–INDUCED DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC INTERVENTIONS

A.V. Shaposhnikov[1], O.I. Kit[1], E.A. Dzhenkova[1], K.V. Legostaeva[2]

National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russia[1]
63, 14 Line Street, 344037, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: alexshap@donpac.ru[1]
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia[2]
29, Nakhchivansky lane, 344037, Rostov-on-Don, Russia[2]

Abstract

The purpose of the study was to analyze facts and mechanisms of the development of second malignancies after radiodiagnostic and radiotherapy procedures as well as after different medicamental treatments. The search for relevant articles published over the last 6 years was carried out using Medline, Elibrary, Pubmed databases, and 34 publications were included in this review. The risk of second malignancies from CT scans and radiation therapy is increased by 1.5–3 times in cancer patients. Some drugs for treatment of chronic non-oncology diseases and many chemotherapeutic agents possess high carcinogenic potential in longtime period. Invasive diagnostic and treatment methods, especially organ transplantations, have protumorogenic effects. Some of the diagnostic and treatment methods used in oncology should be considered as «inevitable oncoiatrogenic». Applications of these methods require reasonable limitations.

Key words: iatrogenia, post-radiation malignancy, medicamental carcinogenity, second-primary tumors.

Шапошников Александр Васильевич, alexshap@donpac.ru

Современная концепция общего канцерогенеза постулирует определенную последовательность ряда онкогенных этапов: туморогенная окружающая среда → дестабилизированные различными патологическими процессами организм в целом и его подсистемы → органы-мишени → клетки-мишени и их протекторно-туморогенное тканевое микроокружение → молекулярно-генетические альтерации, ведущие к возникновению злокачественного роста.

Количество потенциально генотоксических, мутагенных агентов приближается к 150 000, однако изучено из них менее 3 % [1]. Среди экзогенных факторов выделяют «природные» (космические, террагенные, инфекционные, химические, пищевые). Они составляют основную массу канцерогенов. Существенное значение придается антропогенным онкогенам, которые включают в себя группы, обусловленные как деятельностью промышленных предприятий, индукцией радиоизлучения, так и сельскохозяйственной активностью.

Вместе с тем все большее значение приобретают негативные последствия воздействия на человеческий организм результатов медицинской деятельности, понимаемой достаточно широко: радиационные влияния в ходе диагностики и лечения; токсические и биологические эффекты фармпрепаратов (изменения микробиоты, иммуносупрессия, мутации генов и др.). В общей клинической практике эти последствия часто трактуются как негативные последствия медицинской деятельности, т.е. ятрогенные. В онкологии этой проблеме также отводится значительное место, но «онкогенная ятрогения» имеет свои специфические особенности. С нашей точки зрения, целесообразно выделить три группы онкогенных медицинских воздействий:

1) вызывающие возникновение первичных, ранее не существовавших злокачественных новообразований (ЗНО) на профилактическом, диагностическом, лечебном и реабилитационном этапах среди пациентов с неонкологической патологией;

2) индуцирующие рост и метастатическое распространение уже имеющихся ЗНО;

3) способствующие возникновению новых опухолевых процессов другой локализации у больных ЗНО.

Из этого списка наиболее часто обсуждаются негативные влияния радиационной нагрузки на этапах диагностики и лечения ЗНО. Величина облучения, получаемого пациентами при различных методах диагностики, зависит от изучаемой площади тела. Так, при выделительной урографии средняя доза радиации равняется 3 mSv, при КТ грудной полости – 6 mSv, при КТ брюшной полости – 8 mSv, при КТ-ангиографии – 16 mSv [2].

Накопилось достаточно большое количество данных, подтверждающих туморогенное влияние низких диагностических доз радиации для отдельных органов. Проведенные сравнительные когортные исследования 12 068 821 пациента, подвергшихся и не подвергавшихся КТ-исследованию, показали возрастание риска развития рака: для молочной железы – в 2,32; щитовидной железы – в 2,19; миелоидной лейкемии – в 2,14 раза [3]. По данным Y.H. Shao et al. [4], через 6 лет после КТ риск развития рака щитовидной железы и лейкемии возрастает в 3,1 и 1,8 раза соответственно. Имеется прямая связь между полученной дозой облучения и увеличением риска. Так, при дозе 1–15 mSv относительный риск равен 3,0, тогда как с нагрузкой более 30 mSv – 11. Негативная роль низких доз радиации подтверждена экспериментально. Исследование A.N. Zelensky et al. [5] выявило их мутагенность на клетках культуры тканей. Облучение здоровых мышей, эквивалентное трем компьютерным исследованиям, приводит к увеличению количества клеток с мутациями гена p53 в слизистой оболочке пищевода [6]. Однако существуют и более оптимистичные данные. Метаанализ 62 публикаций по рассматриваемой проблеме показал, что КТ и другие источники низкодозной радиации с кумулятивной дозой до 100 mSv (приблизительно 10 сканирований) не увеличивают риск возникновения рака [7]. Разработка новых аппаратов с меньшим излучением не снижает остроту проблемы – необходимости уменьшения количества КТ-исследований, т.е. частоты их применения с одновременным повышением степени информативности.

Более ярко пострадиационная туморогенность проявляется в результате лучевой терапии ЗНО различных локализаций. Облучение органов малого таза по поводу рака предстательной железы, мочевого пузыря, эндометрия, яичников через 6 лет увеличило риск рака прямой кишки до 1,72 [8]. Изолированная лучевая терапия рака предстательной железы увеличивает риск появления других ЗНО: в мочевом пузыре – на 67 %; толстой и прямой кишки – на 79 % [9]. После лучевой терапии рака молочной железы через 5, 10 и 15 лет риск вторичного рака пищевода равен 1,53, 1,56 и 2,17, а рака легких – 1,39, 1,59 и 1,66 соответственно [10].

Не менее важной частью онкогений является влияние фармацевтических препаратов, в том числе и применяемых в онкологии, на возникновение ЗНО. В диагностических, профилактических и лечебных целях применяются сотни препаратов. Лекарственные средства используются как в монорежимах, так и в сочетаниях, сроки их применения составляет месяцы и годы, а иногда оно является пожизненным. Они подвергаются тщательной многолетней проверке на токсичность, мутагенность, однако все побочные эффекты и индивидуальные последствия предусмотреть невозможно. Необходимо различать онкогенные влияния разнообразных средств, используемых в кардиологии,

гастроэнтерологии, гепатологии и других разделах медицины и туморогенные риски химиотерапевтических препаратов в онкологии. Канцерогенность некоторых непротивоопухолевых препаратов известна давно, однако в последние годы список онкогенных лекарств пополнился. Выяснилось, что применение стандартных доз мочегонного препарата гидрохлортиазида увеличивает риск возникновения меланомы кожи за счет повышения фоточувствительности кожи [11].

Широко применяющиеся в гастроэнтерологической практике ингибиторы протонной помпы (ИПП) увеличивают риск развития рака желудка. При постоянном приеме более одного года он равен 5,04, более 2 лет – 6,65, более 3 лет – 8,34. Обнаружены их гено- и цитотоксические эффекты, индукция атрофии слизистой оболочки, формирование фундальных полипов [12]. Кроме того, применение ИПП стимулирует вероятность возникновения рака поджелудочной железы (РПЖ). Когортный анализ длительного (более 1 года) приема ИПП 796 422 пациентами Швеции выявил риск РПЖ, равный 2,22. При приеме у лиц моложе сорока лет риск был намного выше (8,90). Интересно, что применение антагонистов H_2-рецепторов не ассоциировалось с РПЖ [13].

Недавно стало известно, что блокаторы ангиотензин-рецепторов (валсартан, ирбесартан, лозартан) также обладают онкогенными свойствами. Рассматриваются различные причины такого эффекта – сама структура исходного вещества или загрязнение онкотоксикантом в процессе производства препарата, в частности N-нитро-зодиэтиламином. По той же причине с рынка США отозван антисекреторный препарат ранитидин [14–16]. Пиоглитазон, применяющийся для лечения сахарного диабета 2-го типа в течение 4–7 лет, увеличивает риск рака мочевого пузыря в 1,6 раза [17].

Гормональная контрацепция различными эстроген-прогестиновыми контрацептивами увеличивает относительный риск возникновения рака молочной железы (до 1,38 при приеме более 10 лет) [18]. Среди женщин в возрасте 50–69 лет, принимавших в течение пяти лет эстрогены и/или прогестерон, риск возникновения рака молочной железы колебался в пределах 6,3–8,3 % на протяжении 20 лет жизни [19].

Однако основная масса данных об онкогенности лекарств приходится на препараты, используемые для лечения ЗНО. Так, бусульфан, циклофосамид, этопозид могут вызывать миелоидный лейкоз, хлорнафазин – рак мочевого пузыря, тамоксифен – рак эндометрия, азатиоприн – рак кожи [20]. Химиотерапия солидных опухолей может десятикратно повышать риск возникновения миелодиспластического синдрома и острой миелоидной лейкемии [21]. По некоторым данным, частота вторых первичных опухолей после химиотерапии достигает 18,9 % [22].

Особое внимание привлекает опасность возникновения новых злокачественных новообразований через много лет после завершения химиотерапии. В частности, после лечения лимфомы Ходжкина риск рака различных органов остается высоким даже спустя 30 лет и более. Общая кумулятивная заболеваемость ЗНО после такой терапии равна 33,2 % (среди населения в целом – 9,6 %). Стандартизированные риски для органов в 3–15 раз превышают среднюю расчетную заболеваемость: рака пищевода – в 9,5; рака желудка – в 7,4; рака поджелудочной железы – в 5,7; рака легких и бронхов – в 6,4; рака щитовидной железы – в 14,0; саркомы мягких тканей – в 12 и т.д. [23]. Химиотерапия у детей и молодых (до 21 года) повышает риск возникновения ЗНО на протяжении жизни в 2,8 раза [24].

В последние годы значительное распространение получила группа препаратов, объединенная общим термином – ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Однако на общем фоне получаемых благоприятных результатов отмечен и ряд негативных явлений. В частности, применение моноклональных антител – блокаторов экспрессии рецепторов программированной клеточной смерти (PD-1) – в лечении рака желудка вызвало гиперпрогрессию опухолевого роста. Тот же эффект был обнаружен и при терапии немелкоклеточного рака легких [25].

Кроме известных прямых и косвенных онкогенных последствий некоторых фармпрепаратов, существует ниша поддельных лекарств («fake-drugs»). Данные ВОЗ за 2017 г. говорят о 10,5 % таких препаратов из общего числа. Наиболее часто фальсифицируются антибиотики (16,9 %), препараты для химиотерапии в онкологии (6,8 %), сердечные средства (5,1 %), всевозможные БАДы (8,5 %) и др. [26]. Выявить их туморогенный потенциал чрезвычайно трудно.

Рассматривая ятрогенные-протуморогенные влияния химио-иммунотерапии, необходимо выделить несколько аспектов проблемы. Различные группы препаратов могут вызывать парадоксальные ответы «хозяина»-носителя опухоли, действуя на отдельные звенья канцерогенеза – иммунологические, ангиогенные, пролиферативные и/или метастатические. Так, 5-фторурацил иммунносупрессивен; оксалиплатин, паклитаксел и сорафениб – ангиогенны, сунитиниб способен стимулировать пролиферацию опухолевых клеток. Показано, что положительные результаты воздействий на одно звено канцерогенеза могут быть нивелированы негативными эффектами на другие его составляющие. Итогом такой терапии может явиться возникновение резистентности и дальнейшее распространение злокачественного процесса [25].

Следует отметить, что приведенные данные вполне ожидаемы, поскольку любые терапевти-

ческие действия в отношении злокачественных новообразований в принципе не могут быть изолированными. Их эффекты нередко выходят за рамки воздействия только на опухолевые клетки, находящиеся в постоянном контакте с микроокружением, в состав которого входит множество клеток, прежде всего иммунных. В частности, в механизме метастазирования, индуцированного химиотерапией, имеет место феномен цитокинового шторма [27]. Цитостатики, вызывая гибель опухолевых клеток, одновременно стимулируют освобождение ряда проинфламационных цитокинов и биоактивных липидов (тумор-некротизирующий фактор TNF-α, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – GCSF и др.), которые, в свою очередь, влияют на тумор-ассоциированные макрофаги (TAM), секретирующие ангиогенный протеин YKL-39. Происходят также функциональные альтерации эндотелиальных и мезотелиальных клеток, а также стволовых, вовлеченных в метастазирование. Эти эффекты более характерны для паклитаксела и гемцетабина.

К ятрогенным влияниям на опухолевый рост и метастазирование следует отнести и последствия инвазивных вмешательств. Биопсии и операции относятся к «золотому стандарту» в диагностике и лечении ЗНО. Однако стандартная колоноскопия с биопсией полипов и опухолей несет в себе риск контаминации злокачественных клеток и их имплантации по кишке – до 16 % случаев. Чаще это происходит при неполной полипэктомии [28]. Также не исключен риск переноса опухолевых клеток во время пункционной биопсии. При биопсии образований легких и печени он равен 1 и 4 % соответственно, однако для молочной железы он значительно выше (до 22 %) [29]. Не только пункции опухолей, но и их удаление не являются абсолютно безопасными методами. Операции оказывают ангиогенное действие, вызывают локальную иммуносупрессию с изменением «поведения» опухолевых клеток, острое воспаление, миграцию опухолевых клеток, что может приводить к росту опухоли и/или развитию местных и отдаленных метастазов. Кроме этого, хирургические вмешательства ведут и к системным сдвигам. Главными из них являются нарушения врожденного и адаптивного иммунитета с иммуносупрессией NK-лимфоцитов, активности макрофагов, высвобождение воспалительных цитокинов в кровяное русло [30].

Трансплантация органов и последующая иммуносупрессивная терапия также значительно увеличивают риск возникновения новых злокачественых новообразований других локализаций, особенно лимфопролиферативных процессов, в 2–3 раза [31, 32].

Пристального внимания заслуживает оценка влияния трансфузий крови и ее компонентов на опухолевый рост. В онкологии данные манипуляции широко распространены и по ряду причин практически неизбежны. Однако у них имеются негативные последствия. Показано, что после операций по поводу ЗНО урогенитальной локализации переливание эритромассы увеличивает частоту отдаленных метастазов в 1,5–2 раза. Общая продолжительность жизни у больных после вмешательств по поводу рака пищевода и желудка в сочетании с трансфузиями в 2,5 раза меньше по сравнению с пациентами, которым не потребовалась гемотрансфузия. Подобные негативные эффекты также наблюдаются при переливании тромбоцитарной массы, замороженной плазмы, криопреципитата [33].

Механизм онкогенных рисков трансфузий компонентов крови сложен. Переливание крови напрямую связано с иммуносупрессией, в том числе со снижением секреции интерлейкина 2 (IL-2), активности натуральных киллеров (NK-клеток), функции макрофагов, изменением индекса лимфоидных клеток СД4/СД8. Трансфузия тромбоцитов приводит к росту опухолевых клеток за счет освобождения сосудистого эндотелиального (VEGF), тромбоцитарного (PDGF) и трансформирующего (TGFB) факторов роста. Плазма и другие компоненты крови содержат большое количество микрочастиц, несущих продукты апоптотических клеток крови. Попадая в микроокружение опухоли, они становятся медиаторами ангиогенеза, опухолевого роста и способствуют метастазированию [33]. Следовательно, переливание крови и ее компонентов у онкобольных должно проводиться по строгим показаниям. Трансфузии должны быть отнесены к факторам риска появления метахронных новообразований и отдаленных метастазов.

Таким образом, анализ литературы выявил определенные туморогенные риски, вызванные диагностическими и/или лечебно-профилактическими агентами, применяемыми в онкологии и в других разделах клинической медицины. Лекарственные препараты могут обладать как моно-, так и сочетанными воздействиями, а вероятность появления новых опухолей сохраняется на протяжении всей жизни. С другой стороны, радио-, гормоно- и химиотерапия ведут к выраженному повреждению структур клеток, в том числе и к генетическим нарушениям, по сути, очень близким к процессам общего старения организма, следствием чего у 10–40 % «выздоровевших от рака пациентов» является возникновение хронических заболеваний, характерных для пожилых людей. Известно, что старение относится к основным факторам канцерогенеза [34].

Медикаментозный канцерогенез может развиваться по нескольким направлениям: прямое генотоксическое и мутагенное действие на неопухолевые клетки; подавление тумор-супрессоров и/или активация протоонкогенов; токсическое воздействие на неопухолевые клетки с последующим воспалением, развитием оксидативного стресса,

антиапоптоза; изменение гормонального баланса; иммуносупрессия, приводящая к росту «спящих» опухолевых клеток, в том числе стволовых; стимуляция лекарственной резистентности имеющихся злокачественных клеток. Часть описанных негативных последствий диагностики и терапии в онкологии могут быть отнесены к «неизбежным онкогениям». Однако это не снижает важности проблемы в целом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Madia F., Worth A., Whelan M., Corvi R.* Carcinogenicity assessment: Addressing the challenges of cancer and chemicals in the environment. Environ Int. 2019 Jul; 128: 417–429. doi: 10.1016/j.envint.2019.04.067.

2. *What* are the Radiation Risks from CT? [Internet]. URL: https://www.fda.gov/radiation-emitting-products/medical-x-ray-imaging/what-are-radiation-risks-ct (cited 22.05.2020).

3. *Hong J.Y., Han K., Jung J.H., Kim J.S.* Association of Exposure to Diagnostic Low-Dose Ionizing Radiation With Risk of Cancer Among Youths in South Korea. JAMA Netw Open. 2019 Sep 4; 2(9): e1910584. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.10584.

4. *Shao Y.H., Tsai K., Kim S., Wu Y.J., Demissie K.* Exposure to Tomographic Scans and Cancer Risks. JNCI Cancer Spectr. 2019 Nov 14; 4(1): pkz072. doi: 10.1093/jncics/pkz072.

5. *Zelensky A.N., Schoonakker M., Brandsma I., Tijsterman M., van Gent D.C., Essers J., Kanaar R.* Low dose ionizing radiation strongly stimulates insertional mutagenesis in a γH2AX dependent manner. PLoS Genet. 2020 Jan 16; 16(1): e1008550. doi: 10.1371/journal.pgen.1008550.

6. *Fernandez-Antoran D., Piedrafita G., Murai K., Ong S.H., Herms A., Frezza C., Jones P.H.* Outcompeting p53-Mutant Cells in the Normal Esophagus by Redox Manipulation. Cell Stem Cell. 2019 Sep 5; 25(3): 329–341.e6. doi: 10.1016/j.stem.2019.06.011.

7. *Schultz C.H., Fairley R., Murphy L.S., Doss M.* The Risk of Cancer from CT Scans and Other Sources of Low-Dose Radiation: A Critical Appraisal of Methodologic Quality. Prehosp Disaster Med. 2020 Feb; 35(1): 3–16. doi: 10.1017/S1049023X1900520X.

8. *Rombouts A.J.M., Hugen N., Elferink M.A.G., Poortmans P.M.P., Nagtegaal I.D., de Wilt J.H.W.* Increased risk for second primary rectal cancer after pelvic radiation therapy. Eur J Cancer. 2020 Jan; 124: 142–151. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.022.

9. *Charas T., Taggar A., Zelefsky M.J.* Second malignancy risk in prostate cancer and radiotherapy. Future Oncol. 2017 Feb; 13(5): 385–389. doi: 10.2217/fon-2016-0503.

10. *Dracham C.B., Shankar A., Madan R.* Radiation induced secondary malignancies: a review article. Radiat Oncol J. 2018 Jun; 36(2): 85–94. doi: 10.3857/roj.2018.00290.

11. *Pottegård A., Pedersen S.A., Schmidt S.A.J., Hölmich L.R., Friis S., Gaist D.* Association of Hydrochlorothiazide Use and Risk of Malignant Melanoma. JAMA Intern Med. 2018 Aug 1; 178(8): 1120–1122. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.1652.

12. *Cheung K.S., Chan E.W., Wong A.Y.S., Chen L., Wong I.C.K., Leung W.K.* Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for Helicobacter pylori: a population-based study. Gut. 2018 Jan; 67(1): 28–35. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314605.

13. *Brusselaers N., Sadr-Azodi O., Engstrand L.* Long-term proton pump inhibitor usage and the association with pancreatic cancer in Sweden. J Gastroenterol. 2020 Apr; 55(4): 453–461. doi: 10.1007/s00535-019-01652-z.

14. *Byrd J.B., Chertow G.M., Bhalla V.* Hypertension Hot Potato – Anatomy of the Angiotensin-Receptor Blocker Recalls. N Engl J Med. 2019 Apr 25; 380(17): 1589–1591. doi: 10.1056/NEJMp1901657.

15. *Manolis A.S.* Carcinogenic Impurities in Generic Sartans: An Issue of Authorities Control or a Problem with Generics? Rhythmos. 2019; 14(2): 23–6.

16. *FDA* Requests Removal of All Ranitidine Products (Zantac) from the Market [Internet]. URL: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requests-removal-all-ranitidine-products-zantac-market (cited 22.05.2020).

17. *Levitan D.* FDA Warns of Bladder Cancer Risk From Diabetes Drug. [Internet]. URL: https://www.cancernetwork.com/view/fda-warns-bladder-cancer-risk-diabetes-drug (cited 22.05.2020).

18. *Morch L.S., Scovlund C.W., Hannaford P.C., Iversen L., Fielding S., Lidegaard O.* Contemporary Hormonal Conception and the Risk of Breast Cancer. N Engl J Med. 2017; 377: 2228–2239. doi: 10.1056/NEJMoa170032.

19. *Collaboration Group on Hormonal Factors in Brest Cancer.* Type and timing of menopausal hormone Therapy and breast cancer risk. Lancet. 2019; 394: 1150–1168.doi: 10.1016/SO140-6736 (19) 31709-X.

20. *Соленова Л.Г.* Вторые первичные опухоли у онкологических больных: эпидемиология, роль противоопухолевой терапии. Успехи молекулярной онкологии. 2016; 3: 30–43. [*Solenova L.G.* Second primary malignancies in cancer survivors: epidemiology, role of anticancer therapy. Advances in Molecular Oncology, 2016; 3: 30–43. (in Russian)]. doi: 10-17650/2313-805x-2016-3-3-30-43.

21. *Morton L.M., Dores G.M., Schonfeld S.J., Linet M.S., Sigel B.S., Lam C.J.K., Tucker M.A., Curtis R.E.* Association of Chemotherapy for Solid Tumors With Development of Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia in the Modern Era. JAMA Oncol. 2019 Mar 1; 5(3): 318–325. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5625.

22. *Белицкий Г.А., Лесовая Е.А., Кирсанов К.И., Якубовская М.Г.* Вторые первичные опухоли у онкологических больных: лекарственный канцерогенез в онкологии. Успехи молекулярной онкологии. 2016; 3: 44–55. [*Belitskiy G.A., Lesovaya E.A., Kirsanov K.I., Yakubovskaya M.G.* Second primary malignancies of cancer patients: treatment-related carcinogenesis. Advances in Molecular Oncology. 2016; 3: 44–55. (in Russian)]. doi: 10.17650/2313-805X-2016-3-3-44-55.

23. *Schaapveld M., Aleman B.M., van Eggermond A.M., Janus C.P., Krol A.D., van der Maazen R.W., Roesink J., Raemaekers J.M., de Boer J.P., Zijlstra J.M., van Imhoff G.W., Petersen E.J., Poortmans P.M., Beijert M., Lybeert M.L., Mulder I., Visser O., Louwman M.W., Krul I.M., Lugtenburg P.J., van Leeuwen F.E.* Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2015; 373(26): 2499–511. doi: 10.1056/NEJMoa1505949.

24. *Turcotte L.M., Liu Q., Yasui Y., Henderson T.O., Gibson T.M., Leisenring W., Arnold M.A., Howell R.M., Green D.M., Armstrong G.T., Robison L.L., Neglia J.P.* Chemotherapy and Risk of Subsequent Malignant Neoplasms in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. J Clin Oncol. 2019 Dec 1; 37(34): 3310–19. doi: 10.1200/JCO.19.00129.

25. *Shaked Y.* The pro-tumorigenic host response to cancer therapies. Nat Rev Cancer. 2019 Dec; 19(12): 667–685. doi: 10.1038/s41568-019-0209-6.

26. *WHO.* Clobal Surveillance and Monitoring System for Substandart and Falsified Medical Products. 2017. 73 p.

27. *Karagiannis G.S., Condeelis J.S., Oktay M.H.* Chemotherapy-Induced Metastasis: Molecular Mechanisms, Clinical Manifestations, Therapeutic Interventions. Cancer Res. 2019 Sep; 79(18): 4567–76. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1147.

28. *Backes Y., Seerden T.C.J., van Gestel R.S.F.E., Kranenburg O., Ubink I., Schiffelers R.M., van Straten D., van der Capellen M.S., van de Weerd S., de Leng W.W.J., Siersema P.D., Offerhaus G.J.A., Morsink F.H., Ramphal W., Terhaar Sive Droste J., van Lent A.U.G., Geesing J.M.J., Vleggaar F.P., Elias S.G., Lacle M.M., Moons L.M.G.* Tumor Seeding During Colonoscopy as a Possible Cause for Metachronous Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2019 Nov; 157(5): 1222–1232.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.062.

29. *Shyamala K., Girish H.C., Murgod S.* Risk of tumor cell seeding through biopsy and aspiration cytology. J Int Soc Prev Community Dent. 2014 Jan; 4(1): 5–11. doi: 10.4103/2231-0762.129446.

30. *Alieva M., van Rheenen J., Broekman M.L.D.* Potential impact of invasive surgical procedures on primary tumor growth and metastasis. Clin Exp Metastasis. 2018 Apr; 35(4): 319–331. doi: 10.1007/s10585-018-9896-8.

31. *Mahale P., Engels E.A., Lynch C.F., Morton L.M.* Cancer risk following post-transplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients. Br J Haematol. 2019 Jul; 186(2): 347–351. doi: 10.1111/bjh.15828.

32. *Park B., Yoon J., Choi D., Kim H.J., Jung Y.K., Kwon O.J., Lee K.G.* De novo cancer incidence after kidney and liver transplantation: Results from a nationwide population based data. Sci Rep. 2019 Nov 20; 9(1): 17202. doi: 10.1038/s41598-019-53163-9.

33. *Goubran H.A., Elemary M., Radosevich M., Seghatchian J., El-Ekiaby M., Burnouf T.* Impact of Transfusion on Cancer Growth and Outcome. Cancer Growth Metastasis. 2016 Mar 13; 9: 1–8. doi: 10.4137/CGM.S32797.

34. *Cupit-Link M.C., Kirkland J.L., Ness K.K., Armstrong G.T., Tchkonia T., LeBrasseur N.K., Armenian S.H., Ruddy K.J., Hashmi S.K.* Biology of premature ageing in survivors of cancer. ESMO Open. 2017 Dec 18; 2(5): e000250. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000250.

Поступила/Received 25.05.2020
Принята в печать/Accepted 22.06.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шапошников Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, отделение общей онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8756-9438. Author ID (Scopus): 7005752070.
Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1728-0329. Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.
Дженкова Елена Алексеевна, доктор биологических наук, доцент, ученый секретарь, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6206-6222. Author ID (Scopus): 6507889745. Researcher ID (WOS): K-9622-2014.
Легостаева Каролина Вячеславовна, студентка 5 курса, ФГБ ОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Шапошников Александр Васильевич: разработка концепции научной работы, получение, анализ, обработка и интерпретация данных.
Кит Олег Иванович: разработка концепции и анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Дженкова Елена Алексеевна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Легостаева Каролина Вячеславовна: дополнение данных литературы.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов
Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander V. Shaposhnikov, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of General Oncology, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: alexshap@don.ru. Author ID (Scopus) 7005752070.
Oleg I. Kit, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director of National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.
Elena A. Dzhenkova, DSc, Associate Professor, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 6507889745. Researcher ID (WOS): K-9622-2014.
Karolina V. Legostaeva, student, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Alexander V. Shaposhnikov: study design, data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.
Oleg I. Kit: study design, data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.
Elena A. Dzhenkova: concept design, data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.
Karolina V. Legostaeva: assistance in a literature search.

Funding
This study required no additional funding.

Conflict of interest
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-152-159
УДК: 616-006.326.03-076-08

Для цитирования: *Васильев Н.В., Вторушин С.В., Анисеня И.И., Ситников П.К., Табакаев С.А., Фролова И.Г., Богоутдинова А.В., Жуйкова Л.Д., Байрамов П.В., Пономарева С.И., Цветухин М.О.* Хондроидная липома как псевдосаркома мягких тканей: обзор литературы и клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 152–159. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-152-159
For citation: *Vasilyev N.V., Vtorushin S.V., Anisenya I.I., Sitnikov P.K., Tabakaev S.A., Frolova I.G., Bogoutdinova A.V., Zhuikova L.D., Bairamov P.V., Ponomareva S.I., Tsvetukhin M.O.* Chondroid lipoma as soft tissue pseudosarcoma: literature review and case report. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 152–159. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-152-159

ХОНДРОИДНАЯ ЛИПОМА КАК ПСЕВДОСАРКОМА МЯГКИХ ТКАНЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Н.В. Васильев[1], С.В. Вторушин[1,2], И.И. Анисеня[1], П.К. Ситников[1], С.А. Табакаев[1], И.Г. Фролова[1], А.В. Богоутдинова[1], Л.Д. Жуйкова[3], П.В. Байрамов[4], С.И. Пономарева[2], М.О. Цветухин[2]

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия[1]
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: nv-vasilev@mail.ru[1]
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия[2]
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2[2]
ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск, Россия[3]
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 115[3]
Хакасский республиканский клинический онкологический диспансер, г. Абакан, Россия[4]
Россия, 655009, г. Абакан, ул. Цукановой, 173[4]

Аннотация

Актуальность. Псевдосаркомы мягких тканей всегда создавали сложности в диагностической и лечебной тактике. С одной стороны, сложно дать однозначный нозологический диагноз по биопсийному фрагменту опухоли, с другой – трудно определить наиболее целесообразную тактику лечебных мер по описательной гистологической картине. **Цель исследования** – обобщение литературных данных и систематизация гистологических характеристик опухоли, обусловливающих сложности верификации при хондроидной липоме и псевдосаркомах в целом. **Описание клинического случая.** На клиническом примере хондроидной липомы, редко встречающейся опухоли мягких тканей, и анализе литературных данных авторы показали важность детального изучения полученного материала, квалифицированного описания морфологической картины в тех случаях, когда в диагностическом заключении нельзя однозначно говорить о злокачественности опухолевого процесса. Дополнительная биопсия не всегда позволяет уточнить гистотип опухоли. Показаны сложности дифференциальной диагностики мягкотканых сарком. **Заключение.** При клинически агрессивном опухолевом процессе в мягких тканях, когда в биопсийном материале нет однозначных признаков злокачественности, следует предпочесть сдержанную хирургическую тактику: экономное иссечение с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.

Ключевые слова: хондроидная липома, псевдосаркома мягких тканей, ИГХ, МРТ, КТ, дифференциальная диагностика.

Васильев Николай Вольтович, nv-vasilev@mail.ru

CHONDROID LIPOMA AS SOFT TISSUE PSEUDOSARCOMA: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

N.V. Vasilyev[1], S.V. Vtorushin[1,2], I.I. Anisenya[1], P.K. Sitnikov[1], S.A. Tabakaev[1], I.G. Frolova[1], A.V. Bogoutdinova[1], L.D. Zhuikova[3], P.V. Bairamov[4], S.I. Ponomareva[2], M.O. Tsvetukhin[1]

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[1]
5, Kooperativny Street, 634050, Tomsk, Russia. E-mail: nv-vasilev@mail.ru[1]
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia[2]
2, Moskovsky Trakt, 634050, Tomsk, Russia[2]
Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia[3]
115, Lenina Prospekt, 634050, Tomsk, Russia[3]
Khakass Republican Clinical Oncological Dispensary, Abakan, Russia[4]
173, Tsukanova Street, 655009, Abakan, Russia[4]

Abstract

Background. Pseudosarcomas of soft tissues can cause diagnostic and treatment challenges. On the one hand, it is difficult to make a nosological diagnosis based on a biopsy specimen of a tumor; on the other hand, it is difficult to determine the most appropriate treatment strategy based on a histological pattern. **The purpose of the study** was to analyze available literature data and systematize the histological characteristics of the chondroid lipoma and pseudosarcoma. **Case description**. We present the case of chondroid lipoma in a 57-year-old female patient with atypical clinical symptoms. This case shows the difficulties of differential diagnosis of soft tissue sarcomas. Using a clinical example of chondroid lipoma, a rare soft tissue tumor, and an analysis of literature data, the authors showed the importance of a detailed study of the obtained material, a qualified description of the morphological picture, in those cases when the diagnostic conclusion cannot be unambiguous about the malignancy of the tumor process. Additional biopsy is not always possible to clarify the histotype of the tumor. The presented observation shows the difficulties of differential diagnosis of soft tissue sarcomas. Minimally invasive biopsy provides no a full appreciation of histological structure; therefore, if there is a suspicion for chondroid lipoma, it is necessary to perform total surgical biopsy followed by a morphological study using the immunohistochemical method.

Key words: chondroid lipoma, soft tissue pseudosarcoma, MRI, CT, morphology, differentiated diagnosis.

Хондроидная липома (ХЛ) относится к числу орфанных новообразований [1]. Однако главной причиной внимания к ХЛ является особенность ее морфологического строения, обусловливающая трудность нозологической верификации и высокий риск диагностической ошибки патолога, чаще всего направленной, как показывает практика, в сторону саркомы, что заставляет клиницистов формировать план неоправданно агрессивного лечения [2, 3].

Цель исследования – обобщение литературных данных и систематизация гистологических характеристик опухоли, обусловливающих сложности верификации при хондроидной липоме и псевдосаркомах в целом.

Клиническое наблюдение

Пациентка Д., 57 лет, с сентября 2019 г. отмечала боли в области правого коленного сустава. В октябре 2019 г. обследована по месту жительства. По данным КТ правого бедра с контрастированием и МРТ правого коленного сустава выявлено образование мягких тканей дорзальной области нижней трети правого бедра с вероятным вовлечением в процесс бедренной артерии и надкостницы бедренной кости (рис. 1). Выполнена тонкоигольная биопсия, при цитологическом исследовании не исключена злокачественная мягкотканая опухоль с выраженным миксоидным компонентом. В ноябре 2019 г. при консультации онколога по месту жительства поставлен диагноз: саркома мягких тканей н/3 правого бедра T2bN0M0 стадии с инвазией сосудисто-нервного пучка и рекомендовано хирургическое лечение.

Для дальнейшего лечения больная обратилась в НИИ онкологии Томского НИМЦ. При объективном осмотре движения в правом коленном суставе в полном объеме, в подколенной области пальпируется неподвижное, болезненное уплотнение эластичной консистенции, размером до 6 см. Регионарные лимфоузлы не увеличены.

В условиях НИИ онкологии выполнена трепанбиопсия с описательным гистологическим заключением: фрагмент опухоли, построенный тесно расположенными крупными овальными, умеренно полиморфными клетками, напоминающими липобласты. Клетки образуют солидные поля (рис. 2).

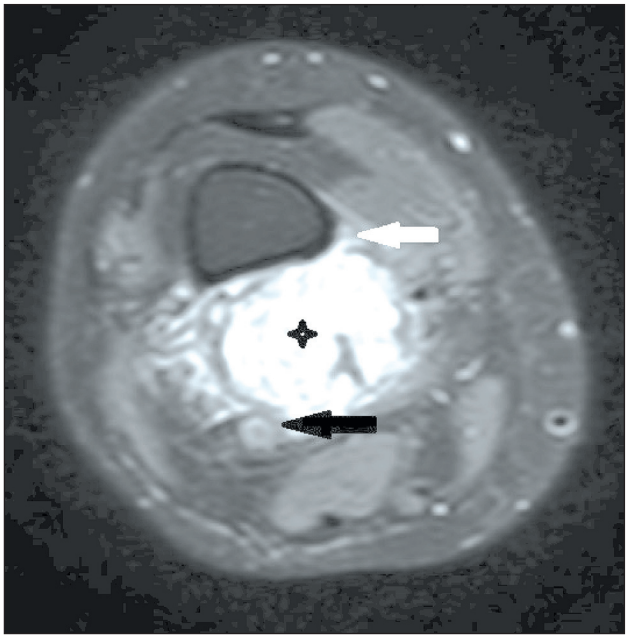


Рис. 1. МРТ правого коленного сустава. Режим Т2 с жироподавлением. Черной звездочкой отмечено образование кистозно-солидного строения с преобладанием солидного. По медиальной поверхности бедренной кости определяется линейная реакция надкостницы (белая стрелка). Образование прилежит к подколенной артерии (черная стрелка)
Fig. 1. MRI scan of the right knee joint. T2 mode with fat reduction. A black asterisk marks the formation of a cystic solid structure with a predominance of a solid one. On the medial surface of the femur, the linear reaction of the periosteum is determined (white arrow). The mass is adjacent to the popliteal artery (black arrow)

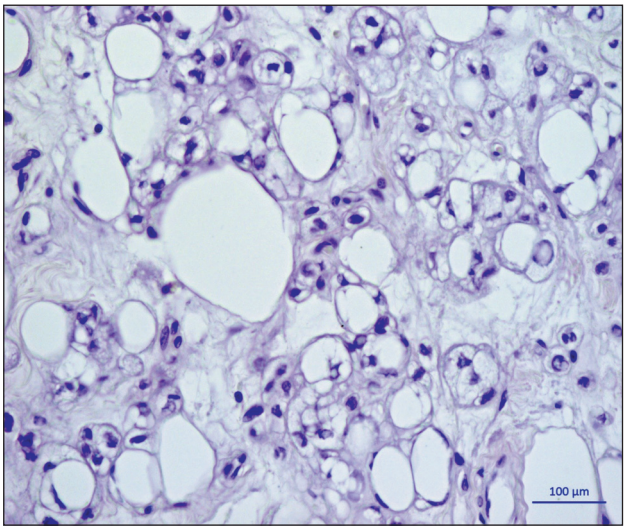


Рис. 2. Микрофото. Биопсийный материал. Поля крупных полиморфных клеток, в части напоминающих липобласты. Окраска гематоксилином и эозином, ×400
Fig. 2. Microphoto. Biopsy specimen. Fields of large polymorphic cells, resembling lipoblasts. Staining with hematoxylin and eosin, ×400

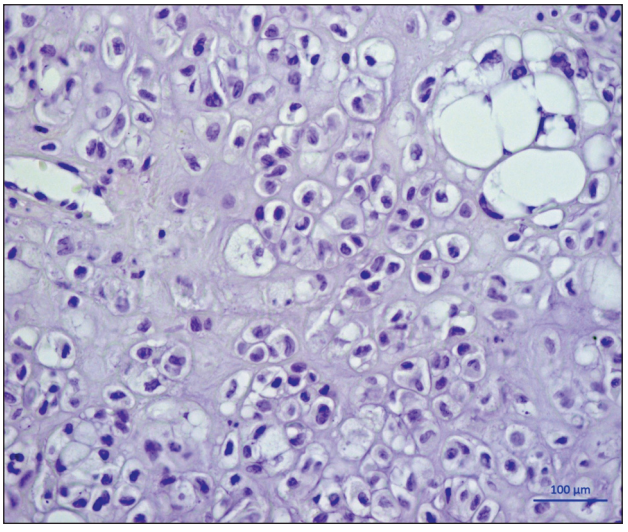


Рис. 3. Микрофото. Операционный материал. Полиморфные одно-двуядерные клетки типа хондроцита и типа липобласта лежат в умеренном «хондроидном» матриксе. Окраска гематоксилином и эозином, ×200
Fig. 3. Microphoto. Surgical specimen. Polymorphic mono-binuclear cells of the chondrocyte type and lipoblast type lie in a moderate «chondroid» matrix. Staining with hematoxylin and eosin, ×200

Рекомендовано уточнение диагноза на более представительном операционном материале с ИГХ исследованием.

Третьего декабря 2019 г. под эндотрахеальным наркозом выполнено иссечение опухоли с резекцией подколенной артерии и надкостницы бедренной кости. Макропрепарат: опухолевый узел овальной формы, 7 см в диаметре, окруженный фиброзной капсулой, жировой клетчаткой, с интимно прилежащим и приращенным к капсуле фрагментом надкостницы бедренной кости размерами 1,5×1 см без истинной опухолевой инвазии. На разрезе опухоль ярко-желтого и бурого цвета, эластической консистенции. Сосуды в тканях, окружающих опухолевый узел, не дифференцируются.

При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании выявлена опухоль, местами с четкой широкой фиброзной капсулой, с неравномерной клеточностью, построена слабо полиморфными крупными овальными клетками, напоминающими хондроциты, с нормохромным ядром, с широкой «пустой» цитоплазмой, с четкой цитолеммой. Также встречаются двумногоядерные клеточные формы (рис. 3). Клетки тесно расположены между собой и образуют кластеры, дольки, солидные структуры; струк-

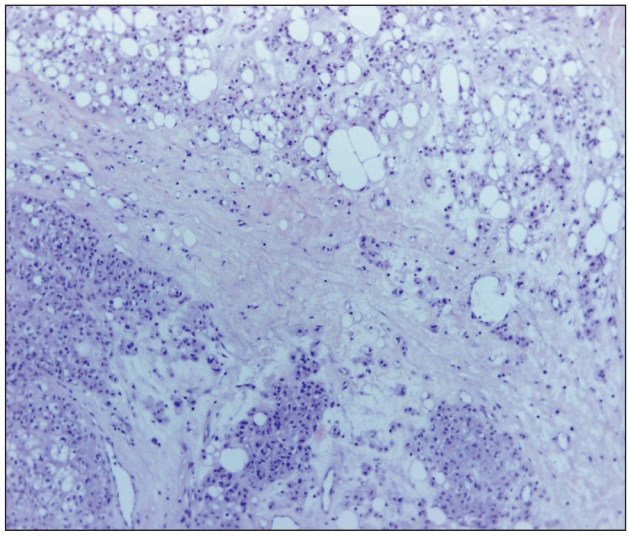


Рис. 4. Микрофото. Операционный материал. Клетки типа хондроцита и липобласта образуют кластеры, дольки, солидные структуры, лежащие в «хондроидном» и миксоидном матриксе с фиброзными тяжами, с регулярными мелкими тонкостенными широкими сосудами. Окраска гематоксилином и эозином, ×100

Fig. 4. Microphoto. Surgical specimen. Cells such as chondrocytes and lipoblasts form clusters, lobules, solid structures lying in the «chondroid» and myxoid matrix with fibrous cords, with regular small thin-walled wide vessels. Staining with hematoxylin and eosin, ×100

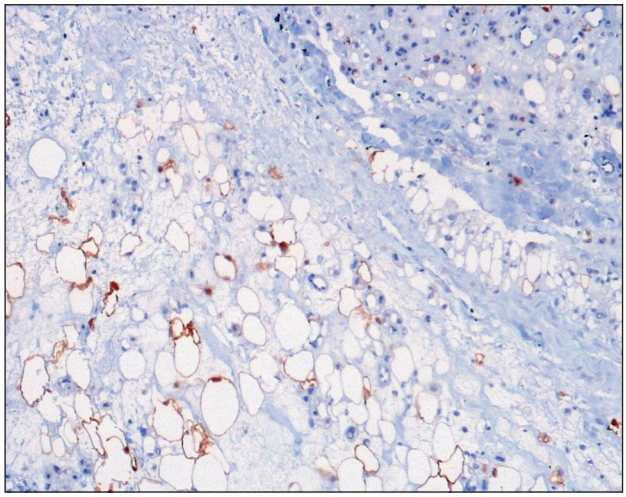


Рис. 5. Микрофото. Операционный материал. Жировые клетки и часть клеток, напоминающих липобласты, экспрессируют S100. Иммуногистохимическая реакция, ×100

Fig. 5. Microphoto. Surgical specimen. Fat cells and a portion of lipoblast-like cells express S100. Immunohistochemical reaction, ×100

туры, напоминающие клеточные изогенные группы разной величины; реже клетки расположены одиночно в скудном бледно-базофильном матриксе, напоминающем хондроидный. Указанные опухолевые структуры лежат в массивном миксоидном матриксе с фиброзными тяжами, с полями и участками атипичных липоцитов, с многочисленными тонкостенными регулярными сосудами с «зияющим» просветом (рис. 4). В удельном отношении «хондроидный» компонент превалирует над жировой и миксоидной тканью. Липоциты и часть «хондроидных» клеток экспрессируют S-100 (поликлональное, Dako) (рис. 5); в части «хондроидных» клеток – экспрессия CD68 (clone PG-M1, Dako) и MDM2 (clone 1B10). Ki 67(clone MIB-1, Dako) – экспрессия в <1 % опухолевых клеток. Отсутствует экспрессия Cytokeratine AE1/AE3 (clone AE1/AE3, Dako). Заключение: Хондроидная липома (ICD 8862/0).

Обсуждение

В 1986 г. J.K.C. Chan et al. впервые описали случай опухоли, которую назвали «экстраскелетная хондрома с липобластоподобными клетками» [3, 5]. Однако официальной датой наименования данной опухоли является 1993 г., когда J.M. Meis, F.M. Enzinger опубликовали результаты исследовательской серии из 20 случаев доброкачественной жировой опухоли, возникающей в основном в мягких тканях конечностей у женщин, чаще около 35 лет, показывающей черты жировой и хрящевой ткани [6]. Авторы именовали, систематизировали и представили ХЛ как новую самостоятельную нозологическую форму, после чего она была интегрирована в классификацию ВОЗ [1, 6–9]. Дефиниция хондроидной липомы в классификации ВОЗ (2013) и сформулированные разными авторами определения хондроидной липомы как нозологической единицы создают общее представление о ней как о редкой мягкотканой доброкачественной жиросодержащей опухоли с характеристиками эмбриональной жировой и хрящевой ткани, построенной липобластами, лежащими в миксоидно-хондроидном матриксе, перемежающимися зрелыми липоцитами [1, 7, 9]. Частота встречаемости ХЛ весьма низкая: спустя почти три десятилетия после первой публикации в англоязычной литературе представлено 64 статьи, в которых общее число описанных наблюдений ХЛ составило 88 случаев [1, 7].

Теория хондрогенной дифференцировки ХЛ, базирующаяся на схожести миксогиалинового матрикса опухоли с хрящевой тканью, была опровергнута в 1995 г., когда при ультраструктурном анализе не обнаружили доказательства истинной хрящевой дифференцировки ткани опухоли [3, 5]. Клеточные элементы представляют собой спектр дифференцировки от примитивных клеток с характеристиками прелипобласта, хондробласта до липобластов, предадипоцитов и зрелых жировых клеток, содержащих цитоплазматический гликоген или жир [7, 8]. Рядом авторов описана характерная для ХЛ реципрокная транслокация t(11;16)(q13;p13), которая приводит к формированию онкогена C11orf95-MKL2 [7, 10].

Пик заболеваемости ХЛ приходится на 3–4-е десятилетия жизни, у детей моложе 10 лет ХЛ

встречается очень редко, соотношение женщин и мужчин 4:1. Хондроидная липома возникает чаще в мягких тканях проксимальных отделов конечностей, редко – в дистальных отделах, в туловище и области головы и шеи. Расположение опухоли обычно глубокое; поверхностное наблюдается в 20 % случаев. Хондроидная липома безболезненна, может отмечаться медленный рост [1, 5, 7, 10, 11].

При ХЛ не описаны случаи злокачественной трансформации, развития метастазов [3, 5, 7, 12]. Зарегистрирован лишь один случай возникновения рецидива [1]. Опухолевый узел, как правило, четко отграничен и инкапсулирован; величина его варьирует от 1,5 до 11 см, в среднем около 4 см в диаметре. Ткань опухоли желеобразной консистенции; серого, белого или желтовато-коричневого цвета. Структура опухоли на разрезе солидная, гомогенная, реже – дольчатая, с фиброзными септами [1, 5, 7, 10].

Микроскопическая картина ХЛ отличается многоликим гистологическим «пейзажем» – она представлена тремя тканевыми компонентами, «мозаично» расположенными между собой и сочетающимися в различных пропорциях: зрелой жировой тканью; хондроидным/миксохондроидным матриксом и плеоморфным клеточным компонентом. Удельное соотношение тканевых компонентов вариабельно, и обычно с преобладанием клеточного компонента, реже жирового. Клеточный компонент, вызывающий наибольшие трудности для интерпретации патологом в силу клеточного плео- и полиморфизма, построен представителями двух клеточных форм, характеризующихся вакуолизацией цитоплазмы и отличающихся между собой типом вакуоли (крупной и мелкой) [1, 3–5, 13].

Первая клеточная форма (крупновакуолизированная клетка) напоминает липобласт или псевдолипобласт и отличается наличием одной-двух крупных вакуолей, реже трех, разделенных узкими перемычками (уни-билокулярность); центральным или периферическим ядром; четкой цитолеммой [13]. При периферическом расположении ядро крупновакуолизированной клетки зачастую имеет «сдавленный» вид, характерные вдавления кариолеммы, зубчатый контур – и такая клетка неотличима от классического липобласта [4, 5, 7, 11]. Вторая клеточная форма (мелковакуолизированная клетка) – меньшая по величине, содержит множественные мелкие вакуоли, формирующие пенистый или мелкозернистый вид бледной или бледно-эозинофильной цитоплазмы (мультилокулярность); центрально расположенное ядро, отчетливую цитолемму. Такая клетка напоминает хондробласт или клетку гиберномы [4, 5, 7, 11, 13]. В абсолютном большинстве отмечается слабый ядерный полиморфизм. Иногда наблюдаются дольчатость ядра, иррегулярная кариолемма, внутриядерные бороздки; мелкое, нечеткое базофильное ядрышко. Клетки обоих типов образуют гнезда, цепочки, солидные структуры. Зрелая жировая ткань диффузно или фокально распределена, вариабельна по объему, иногда может преобладать над другими тканевыми компонентами. Могут встречаться участки, напоминающие серозную дегенерацию жировой ткани. Матрикс опухоли может варьировать от миксоидного до миксохондроидного или хондроидного, но, как правило, миксоидный. При наличии участков хондроидного матрикса может создаваться впечатление о его хрящевой природе благодаря лакунарному или псевдолакунарному расположению клеток в матриксе (клетка лежит в истинной лакуне или вокруг нее наблюдается перицеллюлярный ободок просветления). Иногда в матриксе могут встречаться структуры кости, гиалинизированные участки, кальцинаты, отложения гемосидерина, мелкие очаговые кровоизлияния, инфильтрация воспалительными клетками. Сосудистая сеть опухоли достаточно развита – мелкие сосуды с утолщенной стенкой перемежаются с тонкостенными сосудами кавернозного типа, с распространенным тромбозом, развивающимся преимущественно в сосудах мелкого калибра. Митозы в абсолютном большинстве наблюдений отсутствуют [1, 3, 7, 13].

Опухоль отличает весьма низкий пролиферативный индекс – доля клеток, экспрессирующих Ki67 (как правило, это мелковакуолизированные клетки), составляет менее 1 %. Иммунофенотип хондроидной липомы неспецифичен. Клетки диффузно экспрессируют Vimentin; большинство клеток экспрессируют S-100 (до 90 %). От 30 до 64 % опухолевых клеток фокально экспрессируют CD68. Цитокератины в опухолевых клетках могут быть как отрицательными, так и фокально позитивными (до 25 %). За исключением жировой ткани 65–90 % клеток опухоли экспрессируют PCNA. Описаны случаи положительной экспрессии cyclin D1, коллагена IV типа (фокально), ламинина. Отсутствует экспрессия клетками хондроидной липомы EMA, HMB45, SMA, GFAP, CD57, рецепторов эстрогена, прогестерона и андрогена [1, 3, 5, 7, 13]. Специальные гистохимические окраски (ШИК-реакция; Судан III, жировой красный) выявляют в цитоплазме вакуолизированных клеток гликоген, жир [7, 11].

Дифференциальная диагностика ХЛ предполагает рассмотрение опухолей, составляющих довольно широкий ряд, включающий как доброкачественные (веретеноклеточная липома, хондролипома, хондрома мягких тканей, нейрофиброма), так и злокачественные образования (экстраскелетная миксоидная хондросаркома, миксоидная липосаркома, миоэпителиальная карцинома мягких тканей, атипическая липоматозная опухоль). Морфологическая верификация большинства из этих новообразований не вызывает сложностей, поэтому

внимание патолога должно быть сосредоточено на миксоидной липосаркоме и экстраскелетной миксоидной хондросаркоме [5, 7, 8, 11–13].

При миксоидной липосаркоме липобласты (в большинстве – перстневидные) приблизительно одной величины в отличие от псевдолипобластов при ХЛ, значительно варьирующих в размерах. Для миксоидной липосаркомы характерен рисунок сосудистой сети типа «crow's feet» – тонкие капилляры разветвляются под острым углом, напоминая след вороньей лапки. В ХЛ подобный сосудистый рисунок отсутствует. Матрикс миксоидной липосаркомы – только миксоидного типа, обычно с наличием миксоидных «озер» [5, 7, 11].

Экстраскелетной миксоидной хондросаркоме (ЭСМХ) свойственно дольчатое строение с агрегацией клеток по периферии долек. Клетки ЭСМХ слабо полиморфны, однотипны и образуют анастомозирующие между собой цепочки, формирующие кружевной, аркадный рисунок. Отсутствуют липобласты, жировая ткань. Хондроидной липоме свойственно клеточное многообразие, отсутствие аркадной архитектуры [5, 7, 11].

Трудность диагностики ХЛ обусловлена особенностями ее строения, проявляющимися выраженной морфологической гетерогенностью, клеточным плеоморфизмом и катаплазией, которые в своей совокупности создают псевдосаркоматозный вид. Гистологическая картина ХЛ находится в противоречии с ее клиническими и параклиническими характеристикам, в целом типичными для доброкачественной мягкотканой опухоли [3, 7, 12]. Данное обстоятельство заставляет коснуться феномена так называемых псевдосарком мягких тканей. Псевдосаркомы не являются официальной нозологической категорией и не входят в существующие классификации, тем не менее они привлекают к себе внимание и заставляют с осторожностью относиться к ее наиболее «заметным» представителям – пролиферативному фасцииту, оссифицирующему миозиту, декубитальной язве, болезни Нора, липобластоме, веретеноклеточной/плеоморфной липоме, и в том числе хондроидной липоме [14–16].

Псевдосаркомы мягких тканей представляют собой большое количество мягкотканых образований как опухолевой, так и неопухолевой природы, формируя «серую» зону между незлокачественными образованиями и истинными саркомами. Причиной выделения этих образований в отдельный класс является их морфология, имитирующая картину саркоматозного процесса на фоне их клинической доброкачественности [2, 14–17]. По выражению зарубежных исследователей, эти процессы часто предстают в «маске» саркомы в связи с наличием ряда гистологических признаков, отражающих «злокачественный» облик мезенхимальный опухоли – высокая клеточная плотность, инфильтративный рост, клеточный и ядерный полиморфизм, веретеновидный клеточный тип, митозы, некрозы [15, 16]. Саркоматозную «симуляцию» псевдосарком могут обусловить четыре фактора: а) морфологическая гетерогенность (пример: болезнь Нора); б) клеточно-тканевая катаплазия (пример: декубитальная язва); в) зональность строения (пример: оссифицирующий миозит); г) инвазивность (пример: клеточная шваннома) [2–5, 9, 14–17]. Несмотря на то, что в ряде образований подозрения в пользу злокачественной опухоли, кроме гистологических, могут проявляться также клиническими (нарастание объема опухоли, болевой синдром) и рентгенологическими характеристиками (лизис смежной кости), необходимо отметить, что псевдосаркомы мягких тканей – это сугубо патоморфологический феномен, поскольку диагностические ошибки обычно обусловлены «сложной» гистологией образования [2, 14–17].

Таким образом, для решения проблемы псевдосарком мягких тканей необходимы: 1) осведомленность патолога относительно наиболее частых ее представителей; 2) соблюдение стандартов диагностической работы – междисциплинарный подход, привлечение иммуногистохимического и молекулярно-генетического методов; 3) при отсутствии убежденности патолога в правильности диагноза, полученного при исследовании малоинвазивных видов биопсии, следует ограничиться описательным заключением с основной диагностической версией (или версиями) и рекомендацией тотальной биопсии [2]. Следование подобному алгоритму поможет предотвратить диагностическую ошибку [17].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Huang C., Guo W., Qu W., Zhu Z., Li R.* Characteristics of chondroid lipoma: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2019 May; 98(19): e15587. doi: 10.1097/MD.0000000000015587.

2. *Jo V.Y., Hornick J.L.* Neoplastic mimics in soft tissue and bone pathology. DiacriTech. LLC, 2016. 363 p.

3. *Goldblum J.R., Folpe A.L., Weiss S.W.* Enzinger and Weiss"s Soft tissue tumors. Sixth edition. MOSBY Elsevier. 2014. 1155 p.

4. *Folpe A.L., Inwards C.Y.* Bone and soft tissue pathology (A volume in the series foundations in diagnostic pathology). By Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. 2010. 462 p.

5. *Hornick J.L.* Practical soft tissue pathology. A diagnostic approach. 2013. by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 523 p.

6. *Meis J.M., Enzinger F.M.* Chondroid lipoma. A unique tumor simulating liposarcoma and myxoid chondrosarcoma. Am J Surg Pathol. 1993 Nov; 17(11): 1103–12.

7. *Thway K., Flora R.S., Fisher C.* Chondroid lipoma: an update and review. Ann Diagn Pathol. 2012 Jun; 16(3): 230–4. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2012.01.002.

8. *Villarroel Dorrego M., Papp Y., Shelley M.J., Barrett A.W.* Chondroid lipoma of the tongue: a report of two cases. Oral Maxillofac Surg. 2014 Jun; 18(2): 219–22. doi: 10.1007/s10006-013-0426-1.

9. *Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F.* WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC: Lyon 2013. 468 p.

10. *Perez-Ordonez B., Chetty R.* Chondroid lipoma of the parotid gland. Diagnostic Histopathology. 2014; 20(10): 422–424.

11. *Guillou L., Fletcher C.D.M.* Newer entities in soft tissue tumours. Current Diagnostic Pathology. 1997; 4: 210–221.

12. *Murphey M.D., Carroll J.F., Flemming D.J., Pope T.L., Gannon F.H., Kransdorf M.J.* From the archives of the AFIP: benign musculoskeletal

lipomatous lesions. Radiographics. 2004 Sep-Oct; 24(5): 1433–66. doi: 10.1148/rg.245045120.
13. *Stanford University Medical Center.* School of medicine. Surgical Pathology Criteria is focused on the presentation of useful diagnostic criteria in an accessible format. Soft tissue – tumors of adipose differentiation. 2017. [Internet]. URL: https://surgpathcriteria.stanford.edu/by_section.html#Fat. (cited 16.08.2020).
14. *Mills S.E.* Sternberg's diagnostic surgical pathology, 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2010. 2785.
15. *Forcucci J.A., Bruner E.T., Smith M.T.* Benign soft tissue lesions that may mimic malignancy. Semin Diagn Pathol. 2016 Jan; 33(1): 50–9. doi: 10.1053/j.semdp.2015.09.007.
16. *Rosenberg A.E.* Pseudosarcomas of soft tissue. Arch Pathol Lab Med. 2008 Apr; 132(4): 579–86. doi: 10.5858/2008-132-579-POST.
17. *Bishop J.A.* Soft Tissue Pseudosarcomas. Surg Pathol Clin. 2011 Sep; 4(3): 699–719. doi: 10.1016/j.path.2011.08.001.

Поступила/Received 16.08.2020
Принята в печать/Accepted 10.12.2020

СВЕДЕНИЕ ОБ АВТОРАХ

Васильев Николай Вольтович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: nv-vasilev@mail.ru. SPIN-код: 1627-5226. AuthorID (РИНЦ): 560293. Researcher ID (WOS): D-1144-2012. Author ID (Scopus): 57192110276. ORCID: 0000-0002-4066-2688.
Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий отделением общей и молекулярной патологии Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия); профессор кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2442-4720. AuthorID (РИНЦ): 607923. Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.
Анисеня Илья Иванович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3003-8744. AuthorID (РИНЦ): 560291. Researcher ID (WOS): D-8434-2012. Author ID (Scopus): 6507640381. ORCID: 0000-0003-3882-4665.
Ситников Павел Константинович, врач-онколог отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5945-0701. AuthorID (РИНЦ): 1005215.
Табакаев Станислав Алексеевич, аспирант отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4508-5411. AuthorID (РИНЦ): 1002175.
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. Author ID (Scopus): 700641170. ORCID: 0000-0001-5227-006X. Researcher ID (WOS): C-8212-2012.
Богоутдинова Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, России). SPIN-код: 6120-7933. AuthorID (РИНЦ): 56290.
Жуйкова Лилия Дмитриевна, кандидат медицинских наук, врач-статистик, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3260-1308. AuthorID (РИНЦ): 633353. Researcher ID (WOS): C-8293-2012. Author ID (Scopus): 56626111900. ORCID: 0000-0003-3536-8473.
Байрамов Павел Валерьевич, врач-патологоанатом, Республиканский клинический онкологический диспансер (г. Абакан, Россия).
Пономарева Саина Иннокентьевна, студент, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): AAP-2316-2020. ORCID: 0000-0002-4608-0136.
Цветухин Михаил Олегович, студент, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0001-7828-9623.

ВКЛАД АВТОРОВ

Васильев Николай Вольтович: разработка концепции статьи, поиск литературы, статистическая обработка, написание текста статьи, подбор рисунков.
Вторушин Сергей Владимирович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Анисеня Илья Иванович: сбор и обработка данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Ситников Павел Константинович: сбор и обработка данных.
Табакаев Станислав Алексеевич: обработка данных, подбор рисунков, написание текста статьи.
Фролова Ирина Георгиевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Богоутдинова Анна Владимировна: сбор и обработка данных, литературный обзор.
Жуйкова Лилия Дмитриевна: сбор и обработка данных, статистическая обработка.
Байрамов Павел Валерьевич: литературный обзор, статистическая обработка.
Пономарева Саина Иннокентьевна: литературный обзор, статистическая обработка.
Цветухин Михаил Олегович: литературный обзор, статистическая обработка.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Nikolay V. Vasilyev, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: nv-vasilev@mail.ru. Researcher ID (WOS): D-1144-2012. Author ID (Scopus): 57192110276. ORCID: 0000-0002-4066-2688.
Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Head of Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia); Professor of Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.
Ilya I. Anisenya, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-8434-2012. Author ID (Scopus): 57192110276. ORCID: 0000-0003-3882-4665.
Pavel. K. Sitnikov, MD, Oncologist, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).
Stanislav A. Tabakaev, MD, Postgraduate, Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).
Irina G. Frolova, MD, Professor, Head of Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 700641170. ORCID: 0000-0001-5227-006X. Researcher ID (WOS): C-8212-2012.
Anna V. Bogoutdinova, MD, PhD, Oncologist, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).
Lilia D. Zhuikova, MD, PhD, Clinical Statistician, Tomsk Regional Oncology Center (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8293-2012. Author ID (Scopus): 56626111900. ORCID: 0000-0003-3536-8473.
Pavel V. Bairamov, MD, Pathologist, Republic Clinical Cancer Center (Abakan, Russia).
Saina I. Ponomareva, Student, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAP-2316-2020. ORCID: 0000-0002-4608-0136.
Michail O. Tsvetukhin, Student, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7828-96.

AUTHOR CONTRIBUTION

Nikolay V. Vasilyev: study conception, literature review, statistical analysis, writing of the manuscript, processing of illustrations.
Sergey V. Vtorushin: critical revision of manuscript for important intellectual content.
Ilya I. Anisenya: data collection and analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.
Pavel. K. Sitnikov: data collection and analysis.
Stanislav A. Tabakaev: data collection and analysis, processing of illustrations, writing of the manuscript.
Irina G. Frolova: critical revision of manuscript for important intellectual content.
Anna V. Bogoutdinova: literature review, statistical analysis.
Lilia D. Zhuikova: literature review, statistical analysis.
Pavel V. Bairamov: literature review, statistical analysis.
Saina I. Ponomareva: literature review, statistical analysis.
Michail O. Tsvetukhin: literature review, statistical analysis.

Funding
This study required no additional funding.
Conflict of interest
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-160-165
УДК: 616.66-006.6:615.28

Для цитирования: *Григорьевская З.В., Матвеев В.Б., Сергеев Д.А., Терещенко И.В., Винникова В.Д., Вершинская В.А., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Дмитриева Н.В.* Расширение возможностей противоопухолевого лечения при проведении направленной антимикробной терапии. Описание случая. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 160–165. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-160-165
For citation: *Grigoryevskaya Z.V., Matveev V.B., Sergeev D.A., Tereshchenko I.V., Vinnikova V.D., Vershinskaya V.A., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Dmitrieva N.V.* Antimicrobial therapy during cancer treatment: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 160–165. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-160-165

РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НАПРАВЛЕННОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ. ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

З.В. Григорьевская[1], В.Б. Матвеев[1], Д.А. Сергеев[2], И.В. Терещенко[1], В.Д. Винникова[2], В.А. Вершинская[2], И.Н. Петухова[1], Н.С. Багирова[1], Н.В. Дмитриева[1]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия[1]
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: zlatadoc@list.ru[1]
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Россия[2]
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1[2]

Аннотация

Актуальность. Рак полового члена является редкой онкологической патологией. Стандартизированный показатель заболеваемости в России равен 0,82 случая на 100 тыс. мужского населения. В среднем у 58 % больных (20–96 %) раком полового члена имеются распад опухоли, эрозии, изъязвления опухолевого узла, воспалительные изменения регионарных лимфоузлов и т. д. с присоединением вторичной инфекции. При нахождении больного в стационаре возможно инфицирование язвенных поражений госпитальными патогенами. **Цель исследования –** представить результаты лечения опухолевой язвы у больного раком полового члена, инфицированной мультирезистентными штаммами *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*. **Материал и методы.** Дано описание случая лечения пациента 54 лет с диагнозом: рак полового члена pT4N3M0 с распадом и изъязвлением опухоли в области корня полового члена и метастатических лимфоузлов в левой паховой области и их инфицированием мультирезистентными госпитальными микроорганизмами. **Результаты.** Пациент получил 6 курсов полихимиотерапии паклитакселом, ифосфамидом и цисплатином с клиническим эффектом в виде значительного уменьшения размеров опухоли и III степени лечебного патоморфоза. Была выполнена пахово-подвздошная лимфаденэктомия слева, после которой через несколько месяцев был отмечен продолженный рост опухоли. В процессе 2-й линии полихимиотерапии цисплатином, доцетакселом и капецитабином у больного отмечалась нейтропения III–IV степени, фебрильная нейтропения. На фоне высокой лихорадки было выявлено инфицирование язвенных дефектов мультирезистентными госпитальными микроорганизмами. Проводилась комбинированная антибиотикотерапия с временным эффектом. После выделения из раны мультирезистентной *K. pneumoniae*, резистентной в том числе к карбапенемам, пациенту был назначен цефтазидим/авибактам 2,5 г 3 раза в сут. На фоне лечения отмечался клинический эффект в виде нормализации температуры и значительного уменьшения зон изъязвления опухолей. **Заключение.** Проведение направленной антибактериальной терапии инфицированной опухолевой язвы на основе данных микробиологических исследований позволило значительно уменьшить проявления инфекционного процесса и продолжить проведение лекарственной противоопухолевой терапии, а также в дальнейшем выполнить оперативное вмешательство.

Ключевые слова: рак полового члена, *Acinetobacter baumanni*, *Klebsiella pneumoniae*, мультирезистентный штамм, карбапенем-резистентный штамм, цефтазидим/авибактам, нозокомиальные инфекции, антибактериальная терапия.

Григорьевская Злата Валерьевна, zlatadoc@list.ru

ANTIMICROBIAL THERAPY DURING CANCER TREATMENT: A CASE REPORT

Z.V. Grigoryevskaya[1], V.B. Matveev[1], D.A. Sergeev[2], I.V. Tereshchenko[1], V.D. Vinnikova[2], V.A. Vershinskaya[2], I.N. Petukhova[1], N.S. Bagirova[1], N.V. Dmitrieva[1]

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia[1]
24, Kashirskoye shosse, 115478, Moscow, Russia. E-mail: zlatadoc@list.ru[1]
A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia[2]
20/1, Delegatskaya Street, 127473, Moscow, Russia[2]

Abstract

Introduction. Penile cancer (PC) is a rare cancer. The standardized incidence rate of PC in Russia is 0.82 cases per 100,000 males. On average, 58 % of patients (20–96 %) with PC have a local infection process: tumor decay, the presence of erosion, tumor ulceration, inflammatory changes in regional lymph nodes, etc. During hospitalization nosocomial pathogens may be possible causes of infection in ulcerative lesions. **The aim of the study was** to present the results of the treatment of tumor ulcer in a patient with penile cancer infected with multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. **Material and Methods.** We present a clinical observation of 54-year-old patient diagnosed with penile cancer pT4N3M0, with ulceration of the tumor, localized at the root of the penis and ulceration of metastatic lymph nodes in the left inguinal region and subsequent infection with highly resistant nosocomial microorganisms. **Results.** The patient received 6 courses of paclitaxel, ifosfamide and cisplatin with clinical effect, such as significant reduction of the tumor and therapeutic pathomorphosis of 3-rd degree. Then ileo-inguinal lymphadenectomy was performed on the left. A few months later the tumor continued to grow in the left groin area. During the 2nd line of chemotherapy (cisplatin, docetaxel and capecitabine), the patient had grade III–IV neutropenia, febrile neutropenia. High fever and localized infection in the area of tumor ulceration with multiresistant hospital microorganisms was detected. Combined antibiotic therapy had temporary effect. After isolation of multiresistant carbapenem-resistant *K. pneumoniae* from the ulcer, the patient was prescribed ceftazidim/avibactam 2.5 g 3 times a day. Clinical effect, such as defervescence and significant reduction of the ulceration zone was seen subsequently. **Conclusion.** Etiotropic antibacterial therapy of the infected tumor ulcer resulted in a significant reduction in the manifestation of the infection process, allowing antitumor therapy to be continued, as well as surgery to be performed.

Key words: penile cancer, antitumor therapy, *A.baumanni* XDR strain, carbapenemase producer, hospital infections, ceftazidime/avibactam, antibiotic therapy.

Рак полового члена (РПЧ) относится к редким злокачественным опухолям. Заболеваемость в странах Европы и США составляет менее 1,0 на 100 000 мужчин, но зависит от региона [1–3]. В отличие от западных стран, в Южной Америке, Юго-Восточной Азии и странах Африки заболеваемость РПЧ намного выше и может составлять до 1–2 % от всех злокачественных новообразований у мужчин [3]. В России в среднем регистрируется 554–580 случаев РПЧ в год, стандартизированный показатель заболеваемости в России равен 0,82 случая на 100 тыс. мужского населения [4].

Первичная опухоль чаще всего локализуется на головке полового члена (85 %). Локализация на крайней плоти встречается в 15 % случаев, на головке и крайней плоти – в 9 % случаев, в области венечной борозды – в 6 %, на теле полового члена – менее чем в 2 %. В 17–45 % случаев выявляется метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. В среднем у 58 % больных (20–96 %) раком полового члена имеется местный инфекционный процесс: распад опухоли, наличие эрозий, изъязвлений опухолевого узла, воспалительные изменения регионарных лимфоузлов и т.д. [5–10]. Часто при распаде опухоли присоединяется вторичная инфекция, а при нахождении больного в стационаре возможно инфицирование нозокомиальными (госпитальными) патогенами, которые, как правило, резистентны к большинству антибиотиков [11–13].

Представляем клиническое наблюдение, в котором этиотропная антибактериальная терапия инфицированной опухолевой язвы на основе данных микробиологических исследований позволила продолжить плановое противоопухолевое лечение.

Клинический случай

Пациент З., 54 лет, с ноября 2016 г. наблюдается в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ с диагнозом: Рак полового члена pT4N3M0. На момент первичного осмотра опухоль локализовалась в области корня полового члена, имелась опухолевая язва в области лобка до 5 см в диаметре и таких же размеров изъязвление в левой паховой области.

В качестве первого этапа лечения с ноября 2016 г. по май 2017 г. проведено 6 курсов химиотерапии по программе: Паклитаксел 175 мг/м² – в 1 день + Ифосфамид 1,2 г – в 1–3 дни + Цисплатин 25 мг/м² – в 1–3 дни. Был отмечен выраженный положительный эффект в виде рубцевания описанных раневых дефектов. При УЗИ-контроле в левой паховой области лимфоузлы не визуализируются, на внутренней поверхности гребня левой подвздошной кости определяется лимфоузел 4,5×2,0 см (метастаз). В правой паховой области имеется несколько лимфоузлов до 2,0×1,0 см с гипоэхогенным ободком, вероятно, реактивное воспаление. Забрюшинные и подвздошные лимфоузлы не определяются.

В мае 2017 г. выполнена пахово-подвздошная лимфаденэктомия слева. При гистологическом исследовании операционного материала в 3 лимфоузлах – метастазы высокодифференцированного плоскоклеточного ороговевающего рака с патоморфозом III степени и кальцификатами.

После заживления послеоперационной раны планировалась лучевая терапия на паховую и подвздошную область слева, однако пациент уехал домой для долечивания после операции и в течение нескольких месяцев наблюдался районным онкологом. Со слов пациента в июле 2017 г. в проекции паховой складки слева на границе с послеоперационным рубцом вновь сформировался язвенный дефект размерами до 1,0×1,0 см, что ретроспективно было расценено как продолженный рост опухоли.

По данным контрольного МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием (17.08.17) в правом пещеристом теле и в области основания полового члена выявлен опухолевый узел размером 3,5×2,5 см. В лобковой области – множественные внутрикожные и подкожные опухолевые узлы размерами 1–2 см, максимально до 2,5 см. В левой паховой области, в зоне оперативного вмешательства определялся дефект мягких тканей по типу «кратера» с неравномерно утолщенными до 1,5–2,0 см стенками – послеоперационные грануляции. По периферии определялись узловые образования, накапливающие контраст, размерами от 0,7 см до 1,2 см. В правой паховой области – единичные лимфоузлы 0,7–1,0 см.

Пациент повторно обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина лишь в сентябре 2017 г. К этому моменту отмечалось увеличение размеров раневого дефекта в проекции левой паховой складки до 6,5×5,0 см и формирование язвенного дефекта в проекции мягких тканей лобковой области справа размерами около 2,0×3,0 см (рис. 1).

Пациент повторно консультирован химиотерапевтом, рекомендовано 6 курсов 2-й линии химиотерапии по схеме: Цисплатин 75 мг/м² в/в капельно – в 1 день, Доцетаксел 75 мг/м² в/в капельно – в 1 день, Капецитабин 1700 мг/м² в день



Рис. 1. Опухолевые язвы в мягких тканях левой паховой области 6,5×5,0 см и лобковой области 2,0×3,0 см
Fig. 1. Ulcerative defect in the projection of the soft tissues of the groin area 6.5×5.0 cm и pubic region 2.0×3.0 cm

внутрь в 1–14 дни. Интервал между курсами 21 день, начиная с 1 дня курса химиотерапии. Оценка эффекта каждые 2 курса.

Учитывая наличие обширных язвенных дефектов с подозрением на их инфицирование и умеренного лейкоцитоза (12,5×10⁹/л), больному эмпирически была начата антибактериальная терапия левофлоксацином в дозе 500 мг 1 раз в сут. Эффекта не отмечено. На 3-и сут 1-го курса химиотерапии у пациента отмечено повышение температуры тела до 38,5–41,0 °С. Произведена смена антибактериальной терапии: эмпирически начато введение цефоперазона/сульбактама в дозе 4 г 2 раза в сут. Отмечался кратковременный эффект в виде нормализации температуры в течение нескольких суток, затем вновь появилась гипертермия.

По данным микробиологического исследования материала с язвенных поверхностей был выделен мультирезистентный штамм Acinetobacter baumannii (рис. 2), чувствительный к гентамицину, тобрамицину, триметоприму-сульфаметоксазолу (бисептолу). Микроорганизм был нечувствителен к карбапенемам, что, вероятнее всего, было связано с выработкой ферментов карбапенемаз.

Больной был обсужден на консилиуме, включавшем онкологов и клинических микробиологов, и было решено начать проведение комбинированного режима антибактериальной терапии: меропенем 6 г/сут (3-часовые инфузии) + тигециклин 100 мг/сут. На фоне проведения комбинированной антибактериальной терапии через 3 сут температура тела нормализовалась, однако в последующем, учитывая развитие нейтропении III–IV степени, курс антибиотикотерапии был продолжен еще в течение 10 дней. Купирование проявлений инфекции позволило онкологам продолжить проведение 2-й линии химиотерапии в том же режиме.

Отд.: **04.21.00.00. Отделение урологическое**

1. Acinetobacter baumannii >>> Обильный рост

№	Наименование	Ч	№	Наименование	Ч
1	Amikacin	R	9	Imipenem	R
2	Amp/Sulbactam	R	10	Levofloxacin	R
3	Cefepime	R	11	Meropenem	R
4	Cefotaxime	R	12	Piperacillin	R
5	Ceftazidime	R	13	Tetracycline	S
6	Ceftriaxone	R	14	Ticar/K Clav	R
7	Ciprofloxacin	R	15	Tobramycin	S
8	Gentamicin	S	16	Trimeth/Sulfa	S

Рис. 2. Результаты определения чувствительности *Acinetobacter baumannii* к антибиотикам
Fig. 2. Data of sensitivity to *Acinetobacter baumannii*

После 4 курсов химиотерапии размер язвенного дефекта в левой паховой области сократился до 3,5×2,5 см (рис. 3). Язва на лобке зарубцевалась. Проведение последующих 5-го и 6-го курсов ПХТ также осложнялось нейтропенией III–IV степени, в связи с чем проводились курсы антибактериальной терапии, включавшие карбапенемы, и применялись Г-КСФ. Вновь отмечался постепенный рост размеров опухолевой язвы в паховой области слева и появление гнойного отделяемого.

В посеве из раны наряду с мультирезистентным Acinetobacter baumannii (скудный рост) стала высеваться мультирезистентная Klebsiella pneumoniae, резистентная к карбапенемам и большинству тестируемых антибиотиков и чувствительная только к гентамицину и тобрамицину. По современной классификации она может быть отнесена к экстремально-резистентным (англ. – extreme-drug-resistant, XDR). Пациенту был назначен цефтазидим/авибактам в дозе 2,5 г 3 раза в сутки в/в капельно.

Через 10 дней был произведен контрольный забор отделяемого из области язвенного дефекта. Роста микрофлоры не получено. Отмечалось значительное очищение раны и ее сокращение до 3,0×2,0 см Полученный клинический и бактериологический эффект сделал возможным последующие оперативное вмешательство в объеме экстирпации полового члена, промежностной уретростомии, паховой лимфаденэктомии слева, которое выполнено в мае 2018 г.



Рис. 3. Опухолевая язва в мягких тканях левой паховой области после курса этиотропной антибактериальной терапии и последующей противоопухолевой химиотерапии (3,5×2,5 см)
Fig. 3. Ulcerative defect in the projection of the soft tissues of the groin area (3.5×2.5 cm)

Представленное клиническое наблюдение раскрывает возможности антибактериальной терапии с использованием современных, тщательно подобранных согласно выделенной микрофлоре, антибиотиков в качестве сопроводительной терапии у больных с инфицированными опухолями различных локализаций, включая рак полового члена.

В данном случае у пациента последовательно были выделены мультирезистентные нозокомиальные микроорганизмы – *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*. На момент исследования в лаборатории не проводилось исследование механизмов резистентности к карбапенемам и определения видов карбапенемаз. В связи с этим для лечения карбапенем-резистентных штаммов использовалась эмпирическая терапия согласно принятым в стране и в мире рекомендациям.

Терапия *Acinetobacter baumannii* с использованием комбинации тигециклина и высоких доз и продолженных инфузий карбапенемов в настоящее время является одним из общепринятых подходов к лечению инфекций, вызванных данным микроорганизмом. Известно, что включение в комбинацию карбапенемов, даже если к ним имеется умеренная устойчивость, способствует лучшей эффективности лечения, чем монотерапия тигециклином. Кроме того, наличие глубокой нейтропении и фебрильной нейтропении требовало антимикробной терапии с включением карбапенемов. Полимиксин В, используемый для лечения инфекций, вызванных мультирезистентным ацинетобактером, не применялся в виду его отсутствия в клинике.

Смена возбудителя с выделением из области изъязвления еще одного мультирезистентного нозокомиального микроорганизма – *Klebsiella pneumoniae* (XDR) – способствовала применению нового ингибитор-защищенного цефалоспорина Цефтазидима/авибактама, который является препаратом выбора для лечения карбапенем-резистентных энтеробактерий, в том числе *K. pneumoniae*. Цефтазидим/авибактам использовался в монотерапии в стандартном режиме и способствовал быстрому очищению

инфицированной опухолевой язвы и уменьшению ее размеров, таким образом, показав клиническую и микробиологическую эффективность.

Проведение рациональной антибактериальной терапии, основанной на данных микробиологических исследований, позволило значительно уменьшить проявления инфекционного процесса у больного и в полном объеме осуществить противоопухолевую терапию.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Robinson R., Marconi L., MacPepple E., Hakenberg O.W., Watkin N., Yuan Y., Lam T., MacLennan S., Adewuyi T.E., Coscione A., Minhas S.S., Compérat E.M., Necchi A.* Risks and Benefits of Adjuvant Radiotherapy After Inguinal Lymphadenectomy in Node-positive Penile Cancer: A Systematic Review by the European Association of Urology Penile Cancer Guidelines Panel. Eur Urol. 2018 Jul; 74(1): 76–83. doi: 10.1016/j.eururo.2018.04.003.

2. *Backes D.M., Kurman R.J., Pimenta J.M., Smith J.S.* Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. Cancer Causes Control. 2009 May; 20(4): 449–57. doi: 10.1007/s10552-008-9276-9.

3. *Chaux A., Netto G.J., Rodríguez I.M., Barreto J.E., Oertell J., Ocampos S., Boggino H., Codas R., Xavier Bosch F., de Sanjose S., Muñoz N., Hildesheim A., Cubilla A.L.* Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. World J Urol. 2013 Aug; 31(4): 861–7. doi: 10.1007/s00345-011-0802-0.

4. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность). М., 2016. 208 с. [*Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Moscow, 2016. 208 p. (in Russian)].

5. *d'Ancona C.A., de Lucena R.G., Querne F.A., Martins M.H., Denardi F., Netto N.R.Jr.* Long-term followup of penile carcinoma treated with penectomy and bilateral modified inguinal lymphadenectomy. J Urol. 2004 Aug; 172(2): 498–501; discussion 501. doi: 10.1097/01.ju.0000132239.28989.e1.

6. *Ornellas A.A., Seixas A.L., Marota A., Wisnescky A., Campos F., de Moraes J.R.* Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. J Urol. 1994 May; 151(5): 1244–9. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35222-9.

7. *Ravi R.* Correlation between the extent of nodal involvement and survival following groin dissection for carcinoma of the penis. Br J Urol. 1993 Nov; 72(5 Pt 2): 817–9. doi: 10.1111/j.1464-410x.1993.tb16273.x.

8. *Solsona E., Algaba F., Horenblas S., Pizzocaro G., Windahl T.; European Association of Urology.* EAU Guidelines on Penile Cancer. Eur Urol. 2004 Jul; 46(1): 1–8. doi: 10.1016/j.eururo.2004.03.007.

9. *Stancik I., Holtl W.* Penile cancer: A review of the recent literature. Curr Opin Urol. 2003; 13(6): 467–72.

10. *The European Association of Urology (EAU).* Guidelines Methodology. 2008; p. 58–69.

11. *Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дьякова С.А., Дмитриева Н.В.* Эпидемиология внутрибольничных инфекций в онкологическом стационаре, вызванных высокорезистентными (XDR) штаммами *A. baumannii*. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15(3): 62–66. [*Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Dyakova S.A., Dmitrieva N.V.* Epidemiology 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.

12. *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. [*Grigorevskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Shil'nikova I.I., Tereshchenko I.V., Grigorevskii E.D., Dmitrieva N.V.* Nasocomial infectoions 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.

13. *Григорьевская З.В.* Актуальность проблемы госпитальных инфекций в онкологической клинике. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Бло-хина РАМН. 2013; 24(3–4): 46–49. [*Grigor'evskaya Z.V.* Urgency of the problem of hospital infections in cancer patients. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2013; 24(3–4): 46–49. (in Russian)].

Поступила/Received 13.04.2020
Принята в печать/Accepted 17.08.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорьевская Злата Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией микробиологической, 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.

Матвеев Всеволод Борисович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; профессор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия).

Сергеев Дмитрий Алексеевич, аспирант кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Терещенко Инна Васильевна, научный сотрудник лаборатории микробиологической, 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.

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 лаборатории микробиологической, 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 лаборатории микробиологической, 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.

Дмитриева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4727-2018. AuthorID (РИНЦ): 243733. Author ID (Scopus): 56338598600. ORCID: 0000-0002-8257-6024.

ВКЛАД АВТОРОВ

Григорьевская Злата Валерьевна: сбор и обработка данных, написание черновика рукописи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Матвеев Всеволод Борисович: сбор и обработка данных.
Сергеев Дмитрий Алексеевич: сбор и обработка данных.
Терещенко Инна Васильевна: сбор и обработка данных, разработка концепции научной работы, литературный обзор, составление черновика рукописи.
Винникова Валерия Дмитриевна: литературный обзор.
Вершинская Валентина Алексеевна: литературный обзор.
Петухова Ирина Николаевна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Багирова Наталия Сергеевна: сбор и обработка данных.
Дмитриева Наталья Владимировна: 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

Zlata V. Grigoryevskaya, MD, DSc, Principal Investigator, Microbiological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: zlatadoc@list.ru. Author ID (Scopus): 57200538935. ORCID: 0000-0003-4294-1995.
Vsevolod B. Matveev, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia).
Dmitry A. Sergeev, Postgraduate, Oncology Department, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia).
Inna V. Tereshchenko, Researcher, Microbiological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57193277015. ORCID: 0000-0002-5052-7391.
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, DSc, Leading Researcher, Microbiological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6701329760. ORCID: 0000-0003-3077-0447.
Natalia S. Bagirova, DSc, Senior Researcher, Microbiological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6603332319. ORCID: 0000-0003-1405-3536.
Natalia V. Dmitrieva, DSc, Professor, Head of Microbiological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 56338598600. ORCID: 0000-0002-8257-6024.

AUTHOR CONTRIBUTION

Zlata V. Grigoryevskaya: data collection and analysis, drafting of the manuscript, critical revision of manuscript for important intellectual content.
Vsevolod B. Matveev: data collection and analysis.
Dmitry A. Sergeev: data collection and analysis.
Inna V. Tereshchenko: data collection and analysis, study conception, literature review, drafting of the manuscript.
Valeria D. Vinnikova: literature review.
Valentina A. Vershinskaya: literature review.
Irina N. Petukhova: study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.
Natalia S. Bagirova: data collection and analysis.
Natalia V. Dmitrieva: study 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.

К 80-ЛЕТИЮ В.Ф. СЕМИГЛАЗОВА



Владимир Федорович Семиглазов родился 16 сентября 1941 г. в Уржумском районе Кировской области. В 1965 г. с отличием окончил 1-й Ленинградский медицинский институт им. академика И.П. Павлова, в 1967 г. окончил ординатуру Научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова, в 1970 г. – аспирантуру.

Владимир Федорович – ученик выдающегося клинициста-онколога, члена-корреспондента АМН СССР Семена Абрамовича Холдина, ближайшего соратника основоположника отечественной онкологии академика Николая Николаевича Петрова.

В 1978 г. В.Ф. Семиглазов получил должность старшего научного сотрудника, с 1980 г. стал руководителем I хирургического отделения. В 1980 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Клинико-патогенетические формы рака молочной железы». В 1987 г. Владимиру Федоровичу Семиглазову присвоено звание профессора. В 2000 г. он был избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук по специальности «онкохирургия», в 2005 г. – членом-корреспондентом Российской академии наук. С 1984 по 1989 г. занимал должность заместителя директора по научной работе, а с 1989 г. стал руководителем хирургического отдела НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. За время его руководства отдел разработал и внедрил в клиническую практику широкий арсенал современных методов хирургического лечения злокачественных новообразований. Под его руководством разработана методология неоадъювантной химиотерапии с целью снижения стадии заболевания и безопасного проведения органосохраняющего лечения рака молочной железы.

С 2005 по 2009 г. Владимир Федорович Семиглазов – генеральный директор Научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова. В эти годы после длительного перерыва в институте возобновилось проведение ежегодных конференций «Актуальные проблемы экспериментальной онкологии» – «Петровские чтения». С 2004 г. в Санкт-Петербурге впервые прошла международная онкомаммологическая конференция «Белые ночи», которая с 2015 г. приобрела формат мультидисциплинарной онкологической конференции.

Основными достижениями научных исследований Владимира Федоровича являются: обоснование патогенетических биологических подтипов рака молочной железы (1970–1980 гг.) для планирования системного лечения (химио-гормонотерапии, таргетной терапии, иммунотерапии), разработка и совершенствование методов органосохраняющего лечения больных злокачественными новообразованиями молочной железы, разработка методики биопсии сигнальных лимфатических узлов.

В.Ф. Семиглазов – автор двух научных открытий: «Закономерность образования патогенетических форм рака молочной железы в зависимости от патологических изменений организма человека» (1988 г.) и «Закономерность уменьшения 5а-дигидротестостерона и 17р-этрадиола у мужчин с частичным возрастным андрогенным дефицитом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы при изменении уровня тестостерона в плазме крови».

По заданию онкологического отдела ВОЗ возглавляемый В.Ф. Семиглазовым коллектив провел многолетнее рандомизированное исследование (1985–2005 гг.), включавшее обследование 120 тыс.

женщин. В исследовании была дана оценка наиболее эффективным методам скрининга, снижающим смертность от рака молочной железы, а также доказана неэффективность самообследования в качестве единственного метода раннего выявления рака молочной железы.

Под руководством В.Ф. Семиглазова впервые в мире разработана методика неоадъювантной гормонотерапии рака молочной железы – эффективной и нетоксичной методики лечения пациенток в постменопаузе. Это исследование, доложенное на ASCO в 2003 г. и опубликованное в журнале «Cancer», до сих пор цитируется на крупнейших международных конференциях (San-Gallen, ESMO, ASCO).

Владимир Федорович Семиглазов создал школу онкологов. Под его руководством подготовлено более 80 докторов и кандидатов медицинских наук, работающих в Российской Федерации и за рубежом. Он автор более 500 научных работ, в том числе национальных рекомендаций, 20 монографий, а также учебно-методических пособий.

Владимир Федорович Семиглазов – председатель Научно общества онкологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, с 2013 г. избран президентом «Российского общества онкомаммологов». Является экспертом Международной панели St. Gallen, членом Правления Европейского общества хирургической онкологии (ESSO), членом международного комитета Оксфордского Университета по разработке новых методов лечения рака молочной железы, он координатор Оксфорда по программе ATLAS (2000–2017 гг.). В 2007 г. Владимир Федорович Семиглазов удостоен золотой медали Оксфордского университета «За выдающийся вклад в разработку неоадъювантного лечения опухолей».

Владимир Федорович Семиглазов – редактор, член редколлегий журналов «Вопросы онкологии», «Клинический вестник» РАН, «The Breast», «Опухоли женской репродуктивной системы», «European Journal Of Epidemiology», «International Journal Of Surgery», «Breast Cancer Management».

В 2003 г. Указом Президента Российской Федерации В.Ф. Семиглазову присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», а в 2015 г. он был награжден Орденом Почета. В 2016 г. за выдающийся вклад в развитие онкологии он награжден медалью имени профессора Петрова.

Коллектив сотрудников Научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова и редколлегия «Сибирского онкологического журнала» сердечно поздравляют Владимира Фёдоровича с юбилеем и желают ему сохранить на долгие годы крепкое здоровье, бодрость духа и увлеченность научными проблемами.

К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА ЕЛЕНЫ ГРИГОРЬЕВНЫ НОВИКОВОЙ



5 июля 2021 г. исполнилось 70 лет выдающемуся российскому ученому, онкологу, великолепному хирургу, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу РФ, заслуженному деятелю науки РФ Новиковой Елене Григорьевне.

Елена Григорьевна Новикова окончила Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова в 1974 г. по специальности лечебное дело. Работа в МНИОИ им. П.А. Герцена – самая значимая и содержательная страница биографии профессора Елены Григорьевны Новиковой. В 1978 г. после окончания ординатуры Е.Г. Новикова начала свой профессиональный путь в МНИОИ им. П.А. Герцена с должности клинического ординатора. С 1988 года возглавила отделение онкогинекологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и является одним из ведущих специалистов-онкогинекологов в России.

Профессором Еленой Григорьевной Новиковой продолжены исследования, начатые доктором медицинских наук, профессором, заслуженным врачом РФ Натальей Ивановной Шуваевой, по уникальной проблеме онкогинекологии – гормонотерапия как возможность органосохраняющего лечения при начальном раке эндометрия у молодых пациенток. Под руководством профессора Елены Григорьевны Новиковой разработана оригинальная техника операции – модифицированная радикальная абдоминальная трахелэктомия, являющаяся единственным органосохраняющим вариантом лечения для пациенток с начальным инвазивным раком шейки матки. Благодаря усилиям Елены Григорьевны уникальная техника операции введена в практику гинекологических отделений региональных онкологических диспансеров Российской Федерации. Результатом ее многолетнего труда в области разработки новых органосохраняющих подходов в лечении онкогинекологических заболеваний явилось присуждение профессору Елене Григорьевне Новиковой Национальной премии «Призвание» в номинации «За создание нового метода лечения» в 2008 г.

Научные интересы Елены Григорьевны Новиковой обширны. При непосредственном участии профессора Е.Г. Новиковой внедрены в клиническую практику оригинальные высокоэффективные схемы комбинированного и комплексного лечения диссеминированных форм злокачественных новообразований женских половых органов, в том числе с применением новейших методик противоопухолевого воздействия и современных химиотерапевтических препаратов.

Елена Григорьевна Новикова является автором более 450 печатных работ, 15 авторских свидетельств. Под руководством профессора Е.Г. Новиковой было защищено 39 диссертаций, из них 8 докторских и 31 кандидатская. За годы ее педагогической деятельности в отделении прошли послевузовскую профессиональную подготовку десятки специалистов, которые в настоящее время успешно работают в различных медицинских учреждениях.

Воспитанники профессора Елены Григорьевны Новиковой в своей врачебной и научно-практической деятельности продолжают дело своего Учителя. Разработанные и усовершенствованные ею методы хирургического лечения пациенток с онкогинекологическими заболеваниями используются в клинической практике по

настоящее время. Активно применяется техника лапароскопической радикальной трахелэктомии и нервосберегающей радикальной гистерэктомии. Уникальные хирургические вмешательства дают шанс молодым женщинам ощутить радость материнства, а радикальные операции улучшают функциональные результаты расширенных хирургических вмешательств при раке шейки матки, положительно влияя на качество жизни пациенток.

Профессор Елена Григорьевна Новикова является авторитетным председателем всех съездов, форумов, симпозиумов, научно-практических конференций по онкогинекологии, проводимых в различных регионах Российской Федерации. Будучи членом редколлегии 5 научных медицинских журналов, рецензируемых ВАК, включая «Онкология, журнал им. П.А. Герцена», «Онкогинекология», «Российский вестник акушера-гинеколога», «Опухоли женской репродуктивной системы», «Проблемы репродукции», профессор Елена Григорьевна Новикова как ведущий специалист, высококвалифицированный врач, эрудированный ученый осуществляет функции эксперта, формирует стратегию и тактику в данной области знаний.

В 2005 г. Указом Президента РФ профессору Елене Григорьевне Новиковой присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». В 1993 и 2012 гг. профессор Е.Г. Новикова удостаивалась звания лауреата Премии Правительства России.

Сотрудники МНИОИ им. П.А. Герцена и редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала» поздравляют Елену Григорьевну Новикову с юбилеем и желают неиссякаемой энергии, крепкого здоровья и благополучия.