

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Томский национальный
исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

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
e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru
тел.: (3822)418089, 513269
Факс: (3822)514097
www.siboncoj.ru
www.http://onco.tnimc.ru/journal /
Электронная версия журнала также
представлена на сайтах: www.rosoncweb.ru/
library/journals/sib_oncology/
http://elibrary.ru/

Журнал зарегистрирован 20.03.2003 г. в Мини-
стерстве Российской Федерации по делам печат-
ти, телерадиовещания и средств массовых ком-
муникаций. Свидетельство № 77-14937
Журнал включен в Перечень ведущих рецензируе-
мых научных изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертаций на со-
искание ученой степени доктора и кандидата наук
Журнал включен в Реферативный журнал и базы
данных ВИНИТИ, БД «Российский индекс научно-
го цитирования». Сведения о журнале ежегодно
публикуются в международной справочной систе-
ме по периодическим и продолжающимся издани-
ям «Ulrich's Periodicals Directory»

Редакторы:
В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина
Верстка:



Подписано в печать 07.03.2017 г.
Формат 60x84^{1/8}.
Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 13,5; усл. печ. л. 12,6; уч.-изд. л. 13,8.
Тираж 1000 экз. Заказ 42.

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 16, № 1 2017

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. секретарь -

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

Члены редколлегии:

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

Е.Н. Имянитов, д.м.н., член-корр. РАН, профессор
(г. Санкт-Петербург, Россия)

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

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

Н.В. Литвяков, д.б.н. (г. Томск, 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)

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

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

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

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

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

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

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

С. Айер, профессор (г. Кочи, Индия)

М. Джугашвили, MD, PhD (Испания)

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

Ю. Кжышкова, д.б.н., профессор (Германия)

Т. Кондо, профессор (Япония)

Г. Марголин, профессор (Швеция)

Л. Унгар, профессор (Венгрия)

М.Б. Фрейдин, PhD (Великобритания)

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

Дж. Ша, M.S. M.D., F.A.C.S. (США)

А. Ю, профессор (Тайвань)

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

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

Founded in 2002

Subscription index of Rospechat catalogue:
46827

Address of the Editorial Office:
5, Kooperativny Str., 634009, Tomsk, Russia
e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru
telephone: +7(3822) 418089, 513269
fax: +7 (3822) 514097
Web-site: www.siboncoj.ru;
http://onco.tnmc.ru/journal/
elibrary.ru/;
www.rosoncweb.ru/library/journals/sib_oncol-
ogy/

The journal is registered by the Federal Service for Super-
vision of Communications, Information Technology and
Mass Media 20.03.2003№ 77-14937

The journal has been included in the list of Russian peer-
reviewed scientific journals in which major scientific results
of dissertations for the degree of doctor and candidate of
sciences should be published.

The journal is indexed in the database of RSCI (Russian
Science Citation Index), Ulrich's Periodicals Directory

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



Signed for publication: 29.04.2016
Format: 60x84 1/8. Litho

Printing: 1000 copies
Printed by TSU press
66 Lenina Str., 634050, Tomsk, Russia

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

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 16, № 1 2017

Editor-in-Chief :

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

Associate Editors:

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

Executive Editor:

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

Editorial Board:

M.I. Davydov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian
Academy of Sciences (Moscow, Russia)
Ye.N. Imyanitov, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)
L.A. Kolomiets, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
I.V. Kondakova, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
N.V. Litviakov, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
S.A. Nekrylov, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
V.A. Novikov, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
I.N. Odintsova, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
V.M. Perelmuter, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
E.M. Slonimskaya, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
Zh.A. Startseva, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
S.A. Tuzikov, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
V.V. Udut, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the
Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
I.G. Frolova, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
O.V. Cheremisina, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
E.R. Chernykh, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian
Academy of Sciences, Professor (Novosibirsk, Russia)
S. Iyer, Professor (India)
M. Dzhugashvili, MD, PhD (Spain)
V. Kesic, M.D., Ph.D., Professor (Croatia)
Yu. G. Kzhyshkovska, Professor (Germany)
T. Kondo, Professor (Japan)
G. Margolin, Professor (Sweden)
L. Ungar, M.D, Professor (Hungary)
M. Freidin, PhD (UK)
Cheung Tak-Hong, MBBS, MD (Hong-Kong, China)
J. Shah, M.S. M.D., F.A.C.S. (USA)
A.Yu, M.D, Professor (Taiwan)

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Алексеева Г.Н., Кику П.Ф., Морева В.Г., Гурина Л.И., Волков М.В., Юдин С.В.

Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком почки и мочевого пузыря в Приморском крае ... 5

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Жук Е.Г., Косенко И.А. Критерии метастатического поражения лимфатических узлов

при раке шейки матки по данным магнитно-резонансной томографии 14

Барышев А.Г., Порханов В.А., Попов А.Ю., Лищенко А.Н., Хачатурьян Н.В., Валякис Д.А.,

Бодня М.В. Причины рецидива рака желудка у больных после радикального лечения 23

Рябова А.И., Новиков В.А., Грибова О.В., Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Боберъ Е.Е.

Адъювантная химиолучевая терапия на фоне локальной гипертермии в комбинированном
лечении первичных глиобластом: предварительные результаты 32

Косых Н.Э., Еременко А.В., Савин С.З. Оценка факторов прогноза у больных с диссеминированным
раком предстательной железы с учетом объема метастатического поражения скелета 39

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Юнусова Н.В., Стахеева М.Н., Афанасьев С.Г., Цыденова А.А., Фролова А.Е., Молчанов С.В.,

Коломиец Л.А., Чердынцева Н.В. Активность натуральных клеток-киллеров в биологических
жидкостях у больных колоректальным раком и раком яичников 45

Рагулин Ю.А., Измestьева О.С., Вапняр В.В., Северская Н.В., Полуэктова М.В., Глебова С.Е.,

Ершова И.Л., Дербугое В.Н., Жаворонков Л.П. Реакция эритроидного ростка кроветворения
на опухолевый рост у больных раком легкого 53

Заборовский А.В., Гуревич К.Г. Моделирование направленного транспорта лекарственных
веществ. Часть I. Однократное введение 59

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Загайнов А.С., Шелехов А.В., Дворниченко В.В., Расулов Р.И., Зубков Р.А. Результаты

комплексного лечения колоректального рака с билатеральным метастатическим поражением
печени 66

Ложков А.А., Важенин А.В., Шарабура Т.М., Кулаев К.И., Зуйков К.С., Юсупов И.М.,

Мозерова Е.Я., Давыдова О.Н., Пименова М.М., Сыралева К.Н., Максимовская А.Ю. Результаты
сочетанной лучевой терапии рака пищевода с применением брахитерапии высокой мощности 71

Дробязгин Е.А., Чикинцев Ю.В., Жеравин А.А., Кудрявцев А.С. Паллиативная помощь
при злокачественной дисфагии: ошибки и осложнения 76

ОБЗОРЫ

Вторушин С.В., Безгодова Н.В., Плешкунов А.А. Молекулярно-биологические факторы

прогноза при раке предстательной железы 82

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 91

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Тавобилов М.М., Карпов А.А., Коржева И.Ю., Паклина О.В., Сетдикова Г.Р., Шабунин А.В.,

Бедин В.В., Бурдюков М.С. Эндоскопическая резекция соматостатиномы ампулы большого
дуоденального сосочка под контролем ультразвукового исследования у больной с наследственным
нейрофиброматозом 98

Субботин А.С., Важенин А.В., Афанасьева Н.Г. ПЭТ-КТ картина диссеминации
доброкачественной лейомиомы 104

CONTENTS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

<i>Alekseeva G.N., Kiku P.F., Moreva V.G., Gurina L.I., Volkov M.V., Yudin S.V.</i> Epidemiological aspects of the incidence of cancer of the kidney and bladder in Primorsky Krai	5
--	---

CLINICAL STUDIES

<i>Zhuk E.G., Kosenko I.A.</i> The criteria for lymph node metastatic disease in uterine cervix cancer patients based on MRI findings	14
<i>Baryshev A.G., Porhanov V.A., Popov A.Y., Lishenko A.N., Hachaturyan N.V., Valyakis D.A., Bodnya M.V.</i> Cause of relapse gastric cancer patients after radical treatment	23
<i>Ryabova A.I., Novikov V.A., Gribova O.V., Choinzonov E.L., Startseva Zh.A., Bober E.E.</i> Adjuvant chemoradiotherapy with local hyperthermia in combined treatment of primary glioblastoma: preliminary results	32
<i>Kosyh N.E., Eremenko A.V., Savin S.Z.</i> Assessment of prognostic factors considering the volume of skeletal metastasis in patients with disseminated prostate cancer	39

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

<i>Yunusova N.V., Stakheyeva M.N., Afanasyev S.G., Tsydenova A.A., Frolova A.E., Molchanov S.V., Kolomiets L.A., Cherdyntseva N.V.</i> Activity of natural killer cells in biological fluids from patients with colorectal and ovarian cancers	45
<i>Ragulin Y.A., Izmestieva O.S., Vapnyar V.V., Severskaya N.V., Poluektova M.V., Glebova S.E., Ershova I.L., Derbugov V.N., Zhavoronkov L.P.</i> Erythropoiesis reaction to tumor growth in lung cancer patients	53
<i>Zaborovskiy A.V., Gurevich K.G.</i> Simulation of targeted transport for drug substances. Part 1: a single administration	59
<i>Zagainov A.S., Shelekhov A.V., Dvornichenko V.V., Rasulov R.I., Zubkov R.A.</i> Treatment outcomes of colorectal cancer with bilateral liver metastases	66

PRACTICE OF ONCOLOGY

<i>Lozhkov A.A., Vazhenin A.V., Sharabura T.M., Kulaev K.I., Zuykov K.S., Usupov I. M., Mozerova E.Y., Davidova O.N., Pimenova M.M., Siroleva K.N., Maksimovskaya A.U.</i> Treatment outcomes of external beam radiotherapy combined with high-dose-rate brachytherapy in patients with esophageal cancer	71
<i>Drobyazgin E.A., Chikinev Yu.V., Zheravin A.A., Kudryavtsev A.S.</i> Palliative treatment of dysphagia: failures and complications	76

REVIEWS

<i>Vtorushin S.V., Bezgodova N.V., Pleshkunov A.A.</i> Molecular biological factors in the prediction of prostate cancer	82
<i>Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Shilnikova I.I., Tereshchenko I.V., Grigorievsky E.D., Dmitrieva N.V.</i> Nosocomial infections in cancer patients: problem of gram-negative bacterial resistance	91

CASE FROM CLINICAL PRACTICE

<i>Tavobilov M.M., Karpov A.A., Korzheva I.Yu., Paklina O.V., Setdikova G.R., Shabunin A.V., Bedin V.V., Burdyukov M.S.</i> Endoscopic ultrasound-guided resection of somatostatinoma of the ampulla of the major duodenal papilla in the patient with inherited neurofibromatosis	98
<i>Subbotin A.S., Vazhenin A.V., Afanasyeva N.G.</i> PET-CT finding of benign metastasizing leiomyoma ...	104

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-13
УДК: 616.61+616.62]-006.6-036.22(571.63)

Для цитирования: *Алексеева Г.Н., Кику П.Ф., Морева В.Г., Гурина Л.И., Волков М.В., Юдин С.В.* Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком почки и мочевого пузыря в Приморском крае. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 5–13.

For citation: *Alekseeva G.N., Kiku P.F., Moreva V.G., Gurina L.I., Volkov M.V., Yudin S.V.* Epidemiological aspects the incidence of cancer of the kidney and bladder in Primorsky Krai. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 5–13.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ПОЧКИ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Г.Н. Алексеева¹, П.Ф. Кику², В.Г. Морева², Л.И. Гурина³,
М.В. Волков³, С.В. Юдин¹

ГОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, **Россия**¹
690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2. E-mail: algala@dns.vl.ru¹

ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет», Школа биомедицины, г. Владивосток, **Россия**²
690950, г. Владивосток, ул. Суханова, 8²

ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», г. Владивосток, **Россия**³,
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 59³

Аннотация

Онкологическая заболеваемость – наиболее показательный экологический индикатор неблагополучия территории. Злокачественные опухоли мочевыделительной системы являются экологически обусловленными заболеваниями, распространение которых напрямую зависит от воздействия природных и антропогенных факторов. **Целью исследования** явилась оценка заболеваемости раком почки и мочевого пузыря под влиянием факторов среды в различных биоклиматических и экологических зонах Приморского края. **Материал и методы.** В качестве исходных данных послужили показатели заболеваемости раком почки и мочевого пузыря за период с 1994 по 2014 г. на основе базы данных статистических форм 7 и 35 ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер». При оценке риска заболеваемости злокачественными новообразованиями почек и мочевого пузыря в биоклиматических зонах (морской климат побережья, переходный от морского к континентальному и континентальный) было использовано ранжирование территорий края на зоны экологического напряжения: критическая, напряженная, удовлетворительная и относительно благоприятная. Оценка риска проводилась по методике «Оценка эпидемиологического риска здоровью на популяционном уровне при медико-гигиеническом ранжировании территорий». Для расчета влияния факторов среды обитания на риск возникновения онкоурологической патологии был использован информационно-энтропийный анализ. **Результаты.** Выделены группы территорий края с низкой, средней и высокой заболеваемостью злокачественными новообразованиями почек и мочевого пузыря. Установлена высокая заболеваемость раком почки и мочевого пузыря в зонах критической и напряженной экологической ситуации, где расположены предприятия угольной, горнохимической промышленности, стройиндустрии, машиностроения и в районах с интенсивной химизацией сельского хозяйства. Выявлено, что заболеваемость раком мочевого пузыря у мужчин имеет тенденцию к нарастанию от континентальной биоклиматической зоны до побережья во всех экологических зонах, что в большей степени связано с различиями в структуре биоклимата побережья и континентальных районов края. Показано, что повышенный риск заболеваемости связан с такими параметрами, как качество питьевой воды, общее загрязнение среды обитания, химический состав подземных вод и санитарное состояние почв. **Заключение.** Расчет показателей эпидемиологического риска и ранжирование территорий по степени риска дает возможность принимать оперативные решения по разработке комплекса приоритетных для конкретных территорий мероприятий профилактической и оздоровительной направленности.

Ключевые слова: рак почки, рак мочевого пузыря, эпидемиологический риск, факторы среды обитания.

Онкологическая заболеваемость является одним из наиболее показательных экологических индикаторов неблагополучия территории. Большое

внимание при ее изучении уделяется выявлению экологических факторов, которые могут быть как инициаторами, так и промоторами канцерогенеза

[1, 2]. По данным Международного агентства изучения рака (МАИР), возникновение 85,0 % опухолей человека можно связать с действием факторов окружающей среды. Вероятными причинами развития злокачественных новообразований (ЗНО) в 42,0 % случаев являются факторы, связанные с образом жизни и вредными привычками; в 26,0 % – производственные факторы; в 11,0 % – факторы внешней среды в районе проживания; в 12,0 % – наследственность, в 9,0 % – причины неизвестны [3]. Факторы онкогенного риска тесно связаны с экологическими условиями различных климатогеографических зон [4–6]. Злокачественные новообразования относят к индикаторным показателям здоровья с высокой степенью зависимости от качества среды обитания, следовательно, их рост рассматривается как наиболее показательный индикатор социально-экологического неблагополучия территории [2, 7, 8]. Имеются данные о связи возникновения рака большинства локализаций с экологической обстановкой, окружающей человека [8–10].

Злокачественные опухоли мочевыделительной системы являются экологически обусловленными заболеваниями, распространение которых напрямую зависит от воздействия природных и антропогенных факторов [1, 6, 7]. Установлена связь между уровнем онкологической заболеваемости, в том числе раком почек (РП) и раком мочевого пузыря (РМП), и некоторыми факторами среды обитания [11–14]. С 1990 г. в Приморском крае, как и в целом по России, отмечается увеличение заболеваемости ЗНО органов мочевыделительной системы. Так, если в структуре онкологических заболеваний в 1990 г. в Приморском крае на долю онкоурологической патологии приходилось 5,5 %, то в 2014 г. – 15,0 %. В 1997 г. в Приморском крае была зарегистрирована самая высокая по России заболеваемость РМП у мужчин (стандартизованный показатель – 16,1 на 100 тыс. населения). Необходимо отметить, что распространение РП в Приморском крае отличается от других регионов: в Омской области заболеваемость составила 15,1, в Томской области – 12,9, в Приморском крае – 8,0, в Республике Тыва – 5,9 на 100 тыс. населения [15].

Целью исследования явилась оценка заболеваемости раком почки и раком мочевого пузыря под влиянием факторов среды в различных биоклиматических и экологических зонах Приморского края.

Материал и методы

В качестве исходных данных послужили показатели заболеваемости раком почки и мочевого пузыря за период с 1994 по 2014 г. на основе базы данных статистических форм 7 и 35 ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» по административным территориям Приморского края. Стандартизованные показатели заболеваемости

РП и РМП рассчитаны за 20 лет косвенным методом. При оценке риска развития злокачественных новообразований почек и мочевого пузыря в биоклиматических зонах (морской климат побережья, переходный от морского к континентальному и континентальный) было использовано ранжирование территории края на зоны экологического напряжения: критическая, напряженная, удовлетворительная и относительно благоприятная [10]. Критическая экологическая зона (I) включала городские округа Приморского края (Артем, Владивосток, Дальнегорск, Находка, Спасск-Дальний, Уссурийск, Фокино). В зону напряженной экологической ситуации (II) попали городские округа (Арсеньев, Большой Камень, Дальнереченск, Лесозаводск, Партизанск) и муниципальные районы (Кавалеровский, Красноармейский, Ханкайский, Хорольский, Черниговский и Шкотовский). В зоне удовлетворительной экологической ситуации (III) оказались муниципальные районы (Анучинский, Надеждинский, Михайловский, Октябрьский, Пограничный, Пожарский, Хасанский, Чугуевский). Зона относительно благоприятной экологической ситуации (IV) состояла из муниципальных районов (Кировский, Лазовский, Яковлевский, Ольгинский и Тернейский).

Одним из направлений количественной интерпретации причинно-следственных связей в системе «среда обитания – здоровье населения» является применение методов оценки риска здоровью. Существует два основных направления в исследованиях по оценке риска для здоровья: оценка потенциального (прогнозируемого) риска и оценка реального (эпидемиологического) риска [4, 16]. Потенциальный риск рассчитывается на основе линейных или нелинейных математических моделей зависимости «доза – эффект», его оценка ориентирована на учет одного или ограниченного числа приоритетных факторов среды обитания. Задача изучения и оценки состояния здоровья населения, формирующегося под воздействием всего комплекса факторов среды обитания, наиболее адекватно решается при оценке реального (эпидемиологического) риска, основанного на углубленном изучении показателей здоровья населения территорий, контрастно различающихся по качественным и количественным параметрам среды обитания за счет естественных факторов и разностепенной антропогенной нагрузки. В реальных условиях популяционных исследований в качестве общего знаменателя при оценке реального риска используется фоновый уровень изучаемого показателя (в данном исследовании – заболеваемость РП и РМП). Предполагается, что фоновый уровень формируется при минимально возможной в реально существующих условиях интенсивности влияния комплекса свойственных всем изучаемым территориям постоянно действующих факторов среды обитания. Расчеты и оценка

параметров эпидемиологического риска основаны на изучении показателей здоровья населения, в данном случае заболеваемость и смертность от РП и РМП на 100 тыс. населения, и на сопоставлении этих характеристик с количественными параметрами социально-гигиенической, антропогенной и природно-климатической нагрузки среды обитания [16]. С учетом численности населения в те же самые годы проводилась процедура расчета доверительных интервалов вариации фоновых данных. С учетом величины полученных интервалов был рассчитан непосредственный риск, нормированный по предельной ошибке фонового уровня:

$$W\Delta_i = \frac{P'_i - X_\phi}{\delta X_\phi \cdot t},$$

где $W\Delta_i$ – непосредственный эпидемиологический риск; X_ϕ – фоновый уровень заболевания; P'_i – среднегодовой уровень заболеваемости; δ – среднее квадратичное отклонение; t – критерий Стьюдента; Δ – предельная ошибка фонового уровня.

Степень достоверности различий заболеваемости и смертности от РП и РМП в зависимости от количественных параметров социально-гигиенической, антропогенной и природно-климатической нагрузки среды обитания оценивалась по критерию χ^2 . Показатель экологической обусловленности – $I(y)$ рассчитан по природно-техногенному и социальному блокам, характеризующим качество жизни населения края. С применением информационно-энтропийного анализа устанавливалась степень влияния природно-техногенного (качество питьевой воды, общее загрязнение среды, химический состав подземных вод, санитарное состояние почв, загрязнение атмосферы) и социального блоков факторов (демографическая структура населения: пол и возраст населения), качество жилищных условий (характер строительных материалов, наличие или отсутствие централизованного водоснабжения, характер отопления жилища, близость к источникам промышленного загрязнения), характер питания (злоупотребление алкоголем, консервированными продуктами, недостаточное употребление рыбы, морепродуктов, овощей), доходы населения (средний уровень заработной платы, минимальный прожиточный уровень), уровень медицинского обслуживания (доступность получения медицинской помощи, соблюдение программы государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи) на заболеваемость ЗНО почки и мочевого пузыря населения Приморского края.

Результаты и обсуждение

Ранжирование по методу сигмальной оценки позволило выделить группы территорий края с низкой, средней и высокой среднесулетней заболеваемостью (χ) РМП и РП (табл. 1). В этих группах представлены города и районы климато-

географических зон края с различными уровнями интенсивности и структуры промышленной и сельскохозяйственной деятельности. В большинстве населенных пунктов биозоны побережья (5) и переходной биозоны (4) отмечена повышенная заболеваемость РМП. В континентальной зоне из 17 территорий повышенная заболеваемость РМП отмечена только на 3 территориях. Высокая среднесулетняя заболеваемость РМП зарегистрирована у мужчин, проживающих в биозоне побережья, в городах Большой Камень (16,28), Находка (20,17), Фокино (25,87), в Шкотовском (19,18) и Хасанском (14,71 на 100 тыс. населения) районах. Высокая заболеваемость РМП была характерна для мужчин переходной биозоны в городах Артем (14,26), Дальнегорск (17,23), в Кавалеровском (17,81) и Надеждинском (14,69 на 100 тыс. населения) районах. В континентальной зоне повышенная заболеваемость РМП отмечена у мужчин в Анучинском (15,60), Красноармейском (20,27) и Ханкайском (15,12 на 100 тыс. населения) районах. На большинстве территорий биозон побережья и переходной биозоны (10 из 16 территорий) зафиксирована высокая заболеваемость РП у мужчин. Наиболее высокая заболеваемость РП отмечена в городах Владивостоке (9,82), Находке (14,24), Фокине (11,70), Артеме (10,70), Дальнегорске (10,32), Партизанске (17,13), Уссурийске (9,51), в районах Хасанском (10,80), Кавалеровском (12,70), Надеждинском (9,81). В континентальной зоне данный показатель у мужчин был повышен только на 2 территориях (в городах Лесозаводске – 10,24 и Спасске-Дальнем – 10,51). Высокая заболеваемость РП отмечена на 4 территориях биозоны побережья и переходной биозоны: в городах Находке (10,01), Фокине (10,39), Партизанске (11,22) и в Кавалеровском районе (8,66 на 100 тыс. населения). Повышенная заболеваемость РП зарегистрирована только в Анучинском районе (9,87) континентальной зоны. Таким образом, заболеваемость РМП и РП имеет тенденцию к нарастанию преимущественно у мужчин в ряде населенных пунктов от континентальной биоклиматической зоны до биозоны побережья, что связано с различиями в структуре биоклимата побережья и континентальных районов края, а также с более высокой плотностью размещения промышленных предприятий в первых двух зонах. Полученные данные по заболеваемости РМП и РП у мужчин и женщин в биозонах необходимо учитывать при разработке программ профилактики (скрининга) и ранней диагностики онкоурологической патологии на территориях переходной биозоны и биозоны побережья.

Следующим этапом был проведен анализ заболеваемости РП и РМП по зонам экологической ситуации. Установлена прямая корреляционная связь ($\chi^2=8,17$) между уровнем заболеваемости РП и РМП и зонами различной экологической ситуации (рис. 1). Высокая заболеваемость РП и РМП

Таблица 1

**Распределение территорий края по уровням среднегодового показателя заболеваемости (χ)
раком мочевого пузыря и раком почек**

Территориальные образования Приморского края	Рак мочевого пузыря			Рак почек		
	Оба пола	Муж.	Жен.	Оба пола	Муж.	Жен.
Биозона побережья						
1 г. Б.Камень	10,11	16,28	4,67	7,65	6,98	8,34
2 г. Владивосток	7,02	11,11	2,56	8,64	9,82	7,04
3 г. Находка	11,75	20,17	5,37	10,84	14,24	10,01
4 г. Фокино	14,74	25,87	6,13	11,18	11,70	10,39
5 Ольгинский р-н	7,08	10,96	3,82	6,54	6,42	5,54
6 Тернейский р-н	5,29	8,77	1,77	5,05	7,59	4,01
7 Хасанский р-н	9,56	14,71	2,77	9,51	10,80	3,45
8 Шкотовский р-н	12,67	19,18	1,96	7,84	7,85	7,66
Переходная биозона						
9 г. Артем	8,71	14,26	3,40	7,99	10,70	5,39
10 г. Дальнегорск	8,77	17,23	2,28	7,81	10,32	5,50
11 г. Партизанск	6,41	11,03	1,63	13,59	17,13	11,22
12 г. Уссурийск	8,42	13,15	3,96	8,06	9,51	6,74
13 Кавалеровский р-н	10,12	17,81	3,15	10,67	12,70	8,66
14 Лазовский р-н	5,68	10,34	0,93	4,58	4,58	4,46
15 Надеждинский р-н	8,63	14,69	0,96	8,72	9,81	7,12
16 Партизанский р-н	6,88	10,44	2,04	5,20	5,13	5,16
Континентальная биозона						
17 г. Арсеньев	8,36	13,71	3,36	7,98	8,00	7,42
18 г. Дальнереченск	6,66	11,00	2,61	5,02	4,93	4,82
19 г. Лесозаводск	6,94	11,80	2,22	7,66	10,24	5,28
20 г. Спасск	8,11	13,63	2,87	8,55	10,51	7,02
21 Анучинский р-н	8,90	15,60	1,92	8,91	8,30	9,87
22 Кировский р-н	5,79	8,72	1,84	6,54	5,63	5,86
23 Красноармейский р-н	11,10	20,27	1,62	4,57	6,65	1,67
24 Михайловский р-н	6,14	10,29	1,92	6,47	7,02	7,13
25 Октябрьский р-н	6,09	9,01	3,19	5,95	5,81	6,29
26 Пограничный р-н	9,71	13,12	6,01	6,54	7,07	6,61
27 Пожарский р-н	7,62	11,74	2,79	4,85	4,43	5,57
28 Спасский р-н	6,78	10,02	4,19	7,13	7,12	6,59
29 Ханкайский р-н	9,04	15,12	2,72	5,00	5,25	4,76
30 Хорольский р-н	6,27	11,39	1,57	7,33	6,59	7,58
31 Черниговский р-н	6,13	8,73	3,33	6,00	7,05	4,01
32 Чугуевский р-н	5,46	9,70	1,75	6,13	8,89	3,85
33 Яковлевский р-н	6,94	13,02	0,61	6,47	5,39	7,80
В среднем	8,12 ± 2,2	13,4 ± 3,9	2,79 ± 1,3	7,42 ± 2,1	8,31 ± 2,9	6,45 ± 2,1
■ Высокая заболеваемость ■ Средняя заболеваемость ■ Низкая заболеваемость						

наблюдалась в зонах критической (соответственно 8,9 и 9,3 на 100 тыс. населения) и напряженной экологической ситуации (соответственно 8,7 и 9,1 на 100 тыс. населения), где расположены предприятия угольной, горнохимической промышленности, судоремонта, стройиндустрии, машиностроения и районы с интенсивной химизацией и мелио-

рацией сельского хозяйства. Это такие города, как Партизанск, Дальнегорск, Артем, Уссурийск, Спасск, Фокино, Находка, Владивосток, и районы – Кавалеровский, Шкотовский, Хорольский, Красноармейский, Ханкайский.

Отмечен повышенный риск заболеваемости ЗНО мочевого пузыря населения города Фокино,

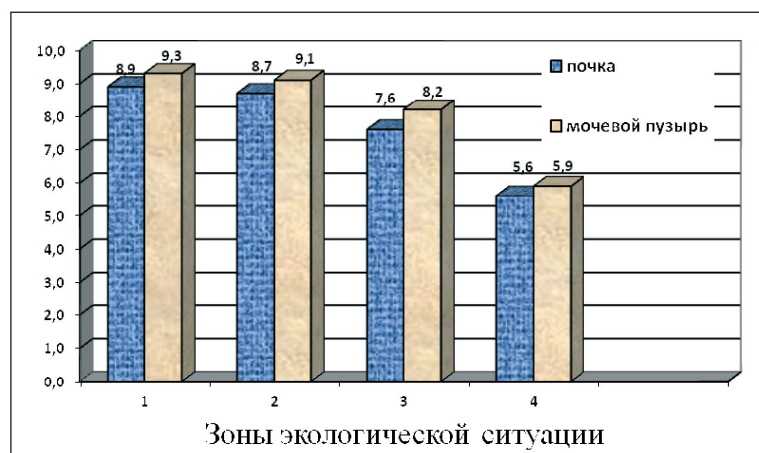


Рис. 1. Уровень заболеваемости раком почек и раком мочевого пузыря населения Приморского края в зависимости от экологической ситуации.

Примечание: по оси абсцисс зоны экологической ситуации: 1 – критическая; 2 – напряженная; 3 – удовлетворительная; 4 – относительно благоприятная; по оси ординат – уровень заболеваемости на 100 000 населения (интенсивный, «грубый», показатель)

Таблица 2

Эпидемиологический риск заболеваемости раком мочевого пузыря и раком почек для городского населения Приморского края

Город	$X\phi$	$\Delta_{0,95}^+ X\phi$	Pi	HPi	Op	W ^Δ i
Рак мочевого пузыря						
Большой Камень	6,36	11,06	10,11	3,76	1,59	0,79916
Владивосток			7,02	0,66	1,10	0,14123
Находка			10,76	4,40	1,69	0,93634
Фокино			14,74	8,38	2,32	1,78355
Артем			8,71	2,35	1,37	0,50047
Дальнегорск			7,89	1,54	1,24	0,32686
Партизанск			5,86	−0,50	0,92	−0,10625
Уссурийск			8,00	1,65	1,26	0,35026
Арсеньев			7,76	1,40	1,22	0,29768
Дальнереченск			6,66	0,30	1,05	0,06466
Лесозаводск			6,29	−0,07	0,99	−0,01522
Спасск			7,09	0,73	1,12	0,15632
Рак почек						
Б. Камень	5,74	9,96	5,82	0,08	1,01	0,02002
Владивосток			9,01	3,26	1,57	0,77450
Находка			6,91	1,17	1,20	0,27777
Фокино			11,18	5,44	1,95	1,29066
Артем			7,99	2,25	1,39	0,53401
Дальнегорск			7,24	1,49	1,26	0,35460
Партизанск			13,59	7,85	2,37	1,86234
Уссурийск			8,06	2,32	1,40	0,54937
Арсеньев			7,98	2,24	1,39	0,53223
Дальнереченск			4,29	−1,45	0,75	−0,34353
Лесозаводск			7,66	1,92	1,33	0,45608
Спасск			7,79	2,05	1,36	0,48625

Примечание: $W^{\Delta}i < 0$ – низкий риск; $W^{\Delta}i$ от 0 до 1,0 – умеренный риск; $W^{\Delta}i$ от 1,0 до 2,0 – повышенный риск; $W^{\Delta}i$ от 2,0 до 3,0 – высокий риск; $W^{\Delta}i > 3,0$ – очень высокий риск; $Xф$ – фоновый уровень заболеваемости; Pi – среднегодовой уровень заболеваемости; HPi – высокий эпидемиологический риск; OPi – относительный эпидемиологический риск.

Шкотовского и Красноармейского районов. Повышенный риск заболеваемости ЗНО почек наблюдается в Фокине, Партизанске и Кавалеровском районе. Эти территории относятся к критической и напряженной зонам экологической ситуации (табл. 2, 3, 4).

Проведенный информационно-энтропийный анализ на основе ранее полученных П.Ф. Кику,

Л.В. Веремчук, М.В. Жерновой (2012) данных комплексной экологической обусловленности ($I(y)$) распространения онкологических заболеваний позволил определить группы факторов, влияющих на распространение онкоурологической патологии в Приморском крае. Рак почек и мочевого пузыря на 70,8 % зависит от природно-техногенных факторов загрязнения внешней среды и лишь на 29,2 % от

Таблица 3

**Эпидемиологический риск заболеваемости раком мочевого пузыря для населения районов
Приморского края**

Районы	Xф	$\Delta_{0,95}^+ Xф$	Pi	HPi	OPi	W ^{Δi}
Ольгинский			7,08	1,29	1,22	0,26291
Тернейский			5,29	-0,49	0,92	-0,10019
Хасанский			6,70	0,91	1,16	0,18635
Шкотовский			12,67	6,89	2,19	1,40347
Кавалеровский			8,13	2,34	1,40	0,47683
Лазовский			5,14	-0,65	0,89	-0,13155
Надеждинский			7,75	1,97	1,34	0,40121
Партизанский			6,88	1,10	1,19	0,22369
Анучинский			8,90	3,11	1,54	0,63443
Кировский			4,47	-1,32	0,77	-0,26799
Красноармейский	5,79	10,69	11,10	5,32	1,92	1,08306
Михайловский			6,14	0,36	1,06	0,07307
Октябрьский			4,70	-1,09	0,81	-0,22212
Пограничный			9,71	3,93	1,68	0,80050
Пожарский			7,62	1,83	1,32	0,37331
Спасский			6,23	0,44	1,08	0,08966
Ханкайский			5,91	0,13	1,02	0,02563
Хорольский			6,27	0,49	1,08	0,09884
Черниговский			6,15	0,36	1,06	0,07320
Чугуевский			3,06	-2,73	0,53	-0,55590
Яковлевский			6,32	0,54	1,09	0,10915

Примечание: W^{Δi}<0 – низкий риск; W^{Δi} от 0 до 1,0 – умеренный риск; W^{Δi} от 1,0 до 2,0 – повышенный риск; W^{Δi} от 2,0 до 3,0 – высокий риск; W^{Δi}>3,0 – очень высокий риск; Xф – фоновый уровень заболеваемости; Pi – среднегодовой уровень заболеваемости; HPi – высокий эпидемиологический риск; OPi – относительный эпидемиологический риск.

Таблица 4

Эпидемиологический риск заболеваемости раком почек для населения районов Приморского края

Районы	Xф	$\Delta_{0,95}^+ Xф$	Pi	HPi	OPi	W ^{Δi}
Ольгинский			6,54	1,01	1,18	0,20204
Тернейский			5,05	-0,48	0,91	-0,09508
Хасанский			6,90	1,37	1,25	0,27337
Шкотовский			5,24	-0,28	0,95	-0,05673
Кавалеровский			10,67	5,14	1,93	1,02370
Лазовский			4,58	-0,95	0,83	-0,18929
Надеждинский			8,72	3,19	1,58	0,63594
Партизанский			4,81	-0,72	0,87	-0,14324
Анучинский			8,91	3,38	1,61	0,67382
Кировский			5,54	0,01	1,00	0,00270
Красноармейский	5,53	10,55	4,36	-1,16	0,79	-0,23114
Михайловский			5,14	-0,38	0,93	-0,07634
Октябрьский			5,26	-0,27	0,95	-0,05326
Пограничный			5,53	0,00	1,00	-0,00014
Пожарский			4,51	-1,02	0,82	-0,20227
Спасский			7,13	1,60	1,29	0,31883
Ханкайский			3,56	-1,97	0,64	-0,39173
Хорольский			7,33	1,80	1,33	0,35932
Черниговский			5,25	-0,27	0,95	-0,05431
Чугуевский			6,13	0,61	1,11	0,12107
Яковлевский			4,85	-0,67	0,88	-0,13422

Примечание: W^{Δi}<0 – низкий риск; W^{Δi} от 0 до 1,0 – умеренный риск; W^{Δi} от 1,0 до 2,0 – повышенный риск; W^{Δi} от 2,0 до 3,0 – высокий риск; W^{Δi}>3,0 – очень высокий риск; Xф – фоновый уровень заболеваемости; Pi – среднегодовой уровень заболеваемости; HPi – высокий эпидемиологический риск; OPi – относительный эпидемиологический риск.

Таблица 5

Комплексная экологическая обусловленность ($I(y)$) распространения онкологических заболеваний в Приморском крае (результаты информационно-энтропийного анализа)

Факторы среды	Показатель $I(y)$ (усл.ед.)	Общее соотношение, %	Показатель $I(y)$ (усл.ед.)	Общее соотношение, %
	Рак мочевого пузыря		Рак почек	
Природно-техногенные факторы	0,47	59,8	0,47	70,8
Качество питьевой воды	0,71	21,9	0,75	22,8
Общее загрязнение среды	0,3	13,6	0,43	13,1
Химический состав подземных вод	0,4	10,1	0,4	12,2
Санитарное состояние почв	0,41	10,4	0,4	12,2
Загрязнение атмосферы	0,55	10,9	0,35	10,6
Социальные факторы	0,32	30,2	0,32	29,2
Демографическая структура населения	0,21	5,3	0,36	10,9
Качество жилищных условий	0,36	9,1	0,27	8,2
Характер питания	0,25	6,3	0,33	10,0
Доходы населения	0,4	10,1	0,5	10,2
Уровень медицинского обслуживания	0,37	9,3	0,35	9,5

социальных факторов (табл. 5). Эта патология в Приморском крае является наиболее экологически обусловленной. В природно-техногенном блоке качество питьевой воды оказывает наибольшее воздействие на заболеваемость РМП (21,9 %) и РП (22,8 %). На распространение заболеваемости РМП и РП оказывает влияние общее загрязнение среды (соответственно 13,6 и 13,1 %). Химический состав подземных вод и косвенно связанное с ним санитарное состояние почв имеют одинаковый процент негативного воздействия – 12,2 %. В результате распространение заболеваемости РМП и РП в крае определяется в основном качеством потребляемой воды и общим загрязнением среды, опосредованным химическим составом подземных вод и санитарным состоянием почв.

Социальный блок, представленный всего тремя системами, характеризует демографическую структуру населения (10,9 %), характер питания (10,0 %) и качество жилищных условий (8,2 %). Постарение населения Приморского края обуславливает рост заболеваемости РП и РМП среди различных социальных слоев населения, отличающихся полом, профессией и т. д. Влияние характера питания на данную патологию можно связать с недостаточным содержанием в рационе жителей края рыбы, морепродуктов, зелени и овощей в связи с их относительно высокой стоимостью и стереотипами питания. Жилищные условия (характер строительных материалов, наличие или отсутствие централизованного водоснабжения, канализации, отопления жилищ, близость к источникам промышленного загрязнения) также немаловажны в развитии РП и РМП.

Таким образом, применение метода расчета фоновых показателей позволяет получить высоко-

информативную, сравнительную, интегральную оценку влияния неблагоприятных факторов на заболеваемость РП и РМП населения Приморского края, связанных с воздействием разностепенной антропогенной нагрузки, природных и социальных факторов среды обитания, которую рекомендуется использовать при разработке программ профилактики, ранней диагностики онкологических заболеваний и снижения смертности от данной патологии.

Заключение

Установлена высокая заболеваемость раком почки и раком мочевого пузыря в зонах критической и напряженной экологической ситуации, где расположены предприятия угольной, горно-химической промышленности, стройиндустрии, машиностроения и в районах с интенсивной химизацией сельского хозяйства. Заболеваемость раком мочевого пузыря и раком почки у мужчин имеет тенденцию к нарастанию в населенных пунктах от континентальной биоклиматической зоны до биозоны побережья, что связано с различиями в структуре биоклимата побережья и континентальных районов края, а также преимущественным расположением основных промышленных предприятий в данных зонах. Расчет показателей онкоурологической заболеваемости, эпидемиологического риска и ранжирование территорий по степени риска дают возможность принимать оперативные решения по разработке комплекса приоритетных профилактических и оздоровительных мероприятий для конкретных территорий, направленных на снижение онкологической заболеваемости и смертности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гичев Ю.П. Биологические основы риска развития экологически обусловленной патологии населения России. М., 2004; 143 с.
2. Заридзе Д.Г. Канцерогенез. М., 2000; 420 с.
3. Howe G.M. Global geocancerology. Edinburg: Churchill Livingstone, 1986; 350 p.
4. Кикун П.Ф., Веремчук Л.В., Юдин С.В., Морева В.Г. Оценка риска влияния окружающей среды на онкопатологию. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2003; 2: 37–40.
5. Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Тахауов Р.М., Карпов А.Б. Особенности онкологической заболеваемости населения Сибири и Дальнего Востока. Томск, 2001; 411 с.
6. Чойнзенов Е.Л., Писарева Л.Ф., Одицова И.Н., Ананина О.А., Бояркина А.П. Состояние онкологической службы в Сибири и на Дальнем Востоке. Здравоохранение Российской Федерации. 2014; 3: 4–10.
7. Болотин Е.И., Лубова В.А. Современные особенности состояния здоровья населения Российского Дальнего Востока. Здравоохранение Российской Федерации. 2011; 6: 14–17.
8. Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Одицова И.Н., Перинов Д.А., Хряпенов А.В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения административных центров Сибири и Дальнего Востока (1998–2012). Сибирский онкологический журнал. 2014; 4: 5–10.
9. Кикун П.Ф., Юдин С.В., Жерновой М.В., Веремчук Л.В. Экологические аспекты распространения онкологических заболеваний в Приморском крае. Гигиена и санитария. 2007; 6: 30–33.
10. Юдин С.В., Кикун П.Ф. Гигиенические аспекты распространения онкологических заболеваний. Владивосток, 2002; 220 с.
11. Кикун П.Ф., Веремчук Л.В., Жерновой М.В. Роль экологических и социально-гигиенических факторов в распространении онкологических заболеваний. Владивосток, 2012; 199 с.
12. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., 2001; 243 с.
13. Crump K.S., Guess H.A. Drinking water and cancer: Review of recent finding and assesment of risks. Annu Rev Public Health. 1982; 3: 339–57. doi: 10.1146/annurev.pu.03.050182.002011.
14. Häggström C., Stocks T., Nagel G., Manjer J., Bjørge T., Hallmans G., Engeland A., Ulmer H., Lindkvist B., Selmer R., Concin H., Tretli S., Jonsen H., Stattin P. Prostate cancer, prostate cancer death, and death from other causes, among men with metabolic aberrations. Epidemiology. 2014 Nov; 25 (6): 823–8. doi: 10.1097/EDE.0000000000000174.
15. Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Одицова И.Н., Гурина Л.И., Волков М.В., Алексеева Г.Н. Эпидемиология рака почки в Приморском крае. Сибирский онкологический журнал. 2013; 1: 65–70.
16. Егорова И.П., Марченко Б.И. Оценка эпидемиологического риска здоровью на популяционном уровне при медико-гигиеническом ранжировании территорий. М., 1999; 48 с.

Поступила 29.11.16
Принята в печать 16.01.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексеева Галина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент Института хирургии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; заведующая урологическим центром, Владивостокская клиническая больница № 2 (г. Владивосток, Россия). E-mail: algala@dns.vl.ru.

Кикун Павел Федорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и профилактической медицины Школы биомедицины, Дальневосточный федеральный университет (г. Владивосток, Россия). E-mail: lme@list.ru. SPIN-код: 1238-5081.

Морева Валентина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и профилактической медицины Школы биомедицины, Дальневосточный федеральный университет (г. Владивосток, Россия). E-mail: m_vale@mail.ru. SPIN-код: 1238-5081.

Гурина Людмила Ивановна, доктор медицинских наук, заместитель главного врача, Приморский краевой онкологический диспансер (г. Владивосток, Россия). E-mail: pkod@list.ru.

Волков Михаил Васильевич, главный врач, Приморский краевой онкологический диспансер (г. Владивосток, Россия). E-mail: pkod@list.ru.

Юдин Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии, Тихоокеанский государственный медицинский университет (г. Владивосток, Россия).

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS THE INCIDENCE OF CANCER OF THE KIDNEY AND BLADDER IN PRIMORSKY KRAI

G.N. Alekseeva¹, P.F. Kiku², V.G. Moreva², L.I. Gurina³, M.V. Volkov³, S.V. Yudin¹

Pacific State Medical University,
2, Ostryakov Prospect, 690002-Vladivostok, Russia, e-mail: algala@dns.vl.ru¹
Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, 8, Sukhanov str., 690950-Vladivostok, Russia²
Primorsky Regional Oncology Center, 59, Russkaya str., 690105-Vladivostok, Russia³

Abstract

Urinary system cancer is a malignancy caused by environmental exposures, the prevalence of which directly depends on the impact of environmental and anthropogenic factors. **The aim of the study** was to assess the kidney and bladder cancer incidence in different ecological and bioclimatic zones of Primorsky Krai. **Material and methods.** The incidence of kidney and bladder cancers in Primorsky Krai for the period between 1994 and 2014 was analyzed. In assessing the risk of kidney and bladder cancers in bioclimatic zones (marine climate, marine to continental transition and continental climate), environmental problems of the territories of Primorsky Krai were classified using the following ranks: critical, stress-like, satisfactory, and relatively favorable. The risk assessment was conducted using the guidance on Human Health Risk Assessment for

Environmental Impact Assessment. To calculate the environmental impact on risk of urinary system cancer, the information entropy analysis was used. **Results.** The territories with low, medium and high incidence of bladder and kidney cancers were identified. The high incidences of kidney and bladder cancers were registered in the territories with environmental problems ranked as critical and stress-like, affected by coal, mining and chemical industries, and in the territories with intensive use of chemical pesticides. The incidence of bladder cancer in men tended to rise from the continental bioclimatic zone to the coast in all ecological zones mainly due to differences in the structure of the bioclimate between the coast and continental areas of Primorsky Krai. The increased risk of urinary system cancer was shown to be associated with parameters, such as the quality of drinking water, total pollution of the environment, chemical composition of groundwater, and the sanitary condition of the soil. **Conclusion.** The environmental risk assessment and ranking of territories by risk allow the cancer prevention and control programs to be developed and the need for increased cancer screening in certain areas to be identified.

Key words: cancer of the kidney and bladder, environmental factors.

REFERENCES

1. Gichev Yu.P. Biological basis of development of ecologically-caused disease among the population of Russia. M., 2004; 143 p. [in Russian]
2. Zaridze D.G. Carcinogenesis. M., 2000; 420 p. [in Russian]
3. Howe G.M. Global geocancerology. Edinburg: Churchill Livingstone, 1986; 350 p.
4. Kiku P.F., Veremchuk L.V., Yudin S.V., Moreva V.G. Risk assessment of environmental impact on cancer development. Bull. East Siber. Scien. Center Ac. Med. Scien. 2003; 2: 37–40. [in Russian]
5. Pisareva L.F., Boyarkina A.P., Takhauov R.M., Karpov A.B. Cancer incidence among the population of Siberia and Russian Far East. Tomsk, 2001; 411 p. [in Russian]
6. Choinzonov E.L., N., Anannina O.A., Boyarkina A.P. Cancer care in Siberia and Russian Far East. Health care of the Russia Federation. 2014; 3: 4–10. [in Russian]
7. Bolotin E.I., Lubova V.A. Current state of health of the population of the Russian Far East. Healthcare of the Russia Federation. 2011; 6: 14–17. [in Russian]
8. Pisareva L.F., Anannina O.A., Odintsova I.N., Perinov D.A., Khryapenkov A.V. Cancer incidence among the population of Siberia and Russian Far East (1998–2012). Siberian Journal of Oncology. 2014; 4: 5–10. [in Russian]
9. Kiku P.F., Yudin S.V., Zhernovoi M.V., Veremchuk L.V. Environmental and hygienic aspects of cancer incidence in Primorsky Krai. Hygiene and sanitation. 2007; 6: 30–33. [in Russian]
10. Yudin S.V., Kiku P.F. Hygienic aspects of cancer incidence. Vladivostok, 2002; 220 c. [in Russian]
11. Kiku P.F., Beremchuk L.V., Zhernovoi M.V. The role of environmental and social-hygienic factors in cancer prevalence. Vladivostok, 2012; 199 p. [in Russian]
12. Matveev B.P., Figurin K.M., Karyakin O.B. Bladder cancer. M.: 2001; 243 p. [in Russian]
13. Crump K.S., Guess H.A. Drinking water and cancer: Review of recent finding and assesment of risks. Annu Rev Public Health. 1982; 3: 339–57. doi: 10.1146/annurev.pu.03.050182.002011.
14. Häggström C., Stocks T., Nagel G., Manjer J., Bjørge T., Hallmans G., Engeland A., Ulmer H., Lindkvist B., Selmer R., Concini H., Tretli S., Jonsson H., Stattin P. Prostate cancer, prostate cancer death, and death from other causes, among men with metabolic aberrations. Epidemiology. 2014 Nov; 25 (6): 823–8. doi: 10.1097/EDE.0000000000000174.
15. Pisareva L.F., Boyarkina A.P., Odintsova I.N., Gurina L.I., Volkov M.V., Alexeyeva G.N. Incidence of kidney cancer in Primorsky Krai. Siberian Journal of Oncology. 2013; 1: 65–70. [in Russian]
16. Egorova I.P., Marchenko B.I. Assessment of environmental health risk in medical and hygienic ranking of territories. M.: 1999; 48 p. [in Russian]

Received 29.11.16
Accepted 16.01.17

ABOUT THE AUTHORS

Alexeyeva Galina N., MD, PhD, Associate Professor, Institute of Surgery, Vladivostok State Medical University; Head of Urological Center, Vladivostok Clinical Hospital № 2 (Vladivostok, Russia). E-mail: algala@dns.vl.ru.

Kiku Pavel F., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Public Health and Preventive Medicine, School of Biomedical, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russia). E-mail: lme@list.ru. SPIN-code: 1238-5081.

Moreva Valentina G., MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Public Health and Preventive Medicine, School of Biomedical, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russia). E-mail: m_vale@mail.ru. SPIN-code: 1238-5081.

Gurina Lyudmila I., MD, DSc, Deputy Chief Physician, Primorsky Regional Oncology Center (Vladivostok, Russia). E-mail: pkod@list.ru.

Volkov Mikhail V., Chief Physician, Primorsky Regional Oncology Center (Vladivostok, Russia). E-mail: pkod@list.ru.

Yudin Sergey V., MD, DSc, Professor, Surgery Department, Vladivostok State Medical University (Vladivostok, Russia).

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-14-22
УДК: 618.146-006-033.2:611-018.98]-073.756.8

Для цитирования: Жук Е.Г., Косенко И.А. Критерии метастатического поражения лимфатических узлов при раке шейки матки по данным магнитно-резонансной томографии. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 14–22.

For citation: Zhuk E.G., Kosenko I.A. The criteria for lymph node metastatic disease in uterine cervix cancer patients based on MRI findings. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 14–22.

КРИТЕРИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ ПО ДАНЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Е.Г. Жук, И.А. Косенко

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», г. Минск, Беларусь
223040, Минский р-н, а.г. Лесной, Беларусь. E-mail: Elena.03@tut.by

Аннотация

Состояние тазовых и забрюшинных лимфатических узлов является важнейшим прогностическим фактором при раке шейки матки (РШМ). Для оценки метастатического поражения лимфатических узлов с помощью МРТ и КТ традиционно используют параметр – увеличение лимфатического узла по короткой оси более 1 см. Однако данный критерий (размер) обуславливает высокий процент диагностических ошибок. **Цель исследования** – разработать объективные МРТ-критерии метастатического поражения ЛУ при РШМ путём анализа линейного размера лимфатического узла по короткой и длинной оси, соотношения размера по длинной и короткой оси ЛУ (индекса конфигурации), а также нарушения зональности ЛУ (соотношения центральной и периферической зон ЛУ) и определить их диагностическую эффективность. **Материал и методы.** В проспективное исследование включены данные 31 пациентки с гистологически подтвержденным диагнозом РШМ, которым было выполнено радикальное хирургическое лечение со стандартной лимфодиссекцией. Анализу подверглись 60 удаленных лимфатических узлов. МРТ выполняли на магнитно-резонансных томографах 1,5Т с применением импульсных последовательностей: T2-взвешенные изображения (ВИ), T1-ВИ, T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани и диффузионно-взвешенной МРТ. **Результаты.** В проведенном исследовании параметр размера узла по короткой оси $\geq 0,8$ см рассматривается как критерий вероятности метастатического поражения. Чувствительность и специфичность при данном пороговом уровне ($\geq 0,8$ см) составили 68,0 % (ДИ 48,3–82,9) и 80,0 % (ДИ 63,8–90,3) соответственно, ППЗ – 71 %, НПЗ – 78 %, точность – 75 % (ДИ 62,7–84,3). Соотношение размера по длинной и короткой оси ЛУ (индекса конфигурации) менее 1,47 принято как вероятность метастатического поражения. Чувствительность и специфичность при данном пороговом уровне составили 80,0 % (ДИ 60,4–91,6) и 77,1 % (ДИ 70,2–94,2) соответственно, ППЗ соответствует 71,4 %, НПЗ – 84,4 %, точность – 78,3 % (ДИ 71,8–90,9). Отсутствие гипоинтенсивного сигнала от жировых ворот ЛУ при использовании последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани свидетельствовало в пользу метастатического поражения. По результатам анализа данного критерия чувствительность и специфичность составили 80 % (ДИ 60,4–91,6) и 85,7 % (ДИ 60,4–91,6), соответственно, ППЗ – 80 %, НПЗ – 85,7 %, точность – 83,3 % (ДИ 60,4–91,6). **Заключение.** Критерии размера ЛУ оказались значимыми при значении линейного размера ЛУ по короткой оси больше или равным 0,8 см и индексе конфигурации (соотношении размера по длинной и короткой оси ЛУ) менее 1,47. Дополнительное использование такого МРТ-критерия, как отсутствие гипоинтенсивного сигнала от жировых ворот ЛУ, позволило повысить точность диагностики до 92 % (ДИ 80,9–97,4).

Ключевые слова: рак шейки матки, лимфатические узлы, магнитно-резонансная томография.

Рак шейки матки (РШМ) занимает одно из ведущих мест в онкологической заболеваемости у женщин. По данным GLOBOCAN, показатель заболеваемости в мире в среднем составляет 16,2, варьируясь в зависимости от степени экономического

развития страны от 10,3 до 19,1. В последние годы отмечена тенденция к росту заболеваемости среди молодых женщин в возрасте 15–24 лет в 4 раза, в возрасте 25–34 года – в 2,5 раза [1]. Несмотря на возможность визуальной диагностики, около 40 %

РШМ диагностируется на поздних этапах развития заболевания [2, 3].

Ведущим путем метастазирования РШМ является лимфогенный. И хотя система FIGO не подразумевает оценку состояния тазовых и забрюшинных лимфатических узлов (ЛУ) по данным компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), они являются важнейшими прогностическими факторами, а наличие сведений о лимфогенном метастазировании учитывается при планировании лечения [4, 5]. Риск развития метастазов в регионарных лимфатических узлах при РШМ прямо пропорционален степени распространенности опухолевого процесса. Так, при РШМ в случае инвазии опухоли в пределах 0–3 мм (стадия T_{1a1} по системе TNM) частота метастатического поражения ЛУ составляет 0,3–4,7 %, при размерах первичного очага в пределах T_{1b1} этот показатель увеличивается до 10–20 %, при инвазии параметрии (T_{2b}) – до 30 %, при распространении процесса на мочевой пузырь или прямую кишку (T₄) – до 55–68 % [6].

Обследование больных со злокачественной патологией обязательно включает поиск пораженных лимфатических узлов. Традиционно при оценке лимфатических узлов с помощью МРТ и КТ основываются на одном и том же параметре – увеличение лимфатического узла более 1 см в диаметре. При этом чувствительность МРТ и КТ в выявлении увеличенных лимфатических узлов демонстрирует сопоставимые результаты [7, 8].

Однако данный критерий (размер) обуславливает высокий процент диагностических ошибок, так как, с одной стороны, метастатически пораженные ЛУ размером менее 1,0 см остаются невыявленными, а с другой – реактивные гиперплазированные ЛУ размерами более 1,0 см часто расцениваются как метастатические [4]. По данным зарубежных авторов, чувствительность критерия размера ЛУ по короткой оси более 1,0 см на предмет метастатического поражения составляет около 50 % [9]. В то же время высока вероятность метастатического поражения ЛУ при увеличении размера от 0,5 до 1,0 см по короткой оси [10]. При оценке состояния выявленных забрюшинных и тазовых лимфатических узлов принято уделять внимание не только критерию размера, но и расположению единичных и сгруппированных измененных ЛУ.

Попытка определить другие критерии метастатического поражения ЛУ привела ряд авторов к целесообразности измерения соотношения размеров ЛУ по длинной и короткой оси, а также изучению изменения его формы [11–16]. Оказалось, что для ЛУ, пораженных метастазами, как правило, характерна округлая или неправильная форма. Узлы, затронутые опухолью, не выстланы нормальными ретикулоэндотелиальными клетками, а замещены метастатическими клетками, что приводит к нарушению нормальной анатомии ЛУ.

В силу высокой разрешающей способности МРТ эти изменения зональности ЛУ могут быть оценены при исследовании. Учитывая отсутствие четких объективизированных данных для оценки размеров метастатически пораженного ЛУ, а также критериев оценки нарушения зональности (нарушение соотношения центральной и периферической зон ЛУ), вопрос роли и возможностей МРТ в выявлении и оценке лимфогенного метастазирования у пациентов с РШМ требует дальнейшего изучения.

Цель исследования – разработать объективные критерии метастатического поражения ЛУ при РШМ путём анализа линейного размера лимфатического узла по короткой оси, соотношения размера по длинной и короткой оси ЛУ (индекса конфигурации), а также нарушения зональности ЛУ (соотношения центральной и периферической зон ЛУ) по результатам МРТ и определить их диагностическую эффективность.

Материал и методы

В проспективное исследование включены данные о 31 пациентке с гистологически подтвержденным диагнозом рак шейки матки, которым для определения распространённости было выполнено МРТ. Всем женщинам было выполнено радикальное хирургическое лечение со стандартной лимфодиссекцией (табл. 1).

Исследование выполняли на магнитно-резонансных томографах Magnetom Avanto (Siemens) и Optima 450 W (General Electric) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла с применением следующих импульсных последовательностей: T2-взвешенные изображения (ВИ) в аксиальной, сагиттальной, коронарной плоскости сканирования; T1-ВИ в аксиальной плоскости сканирования; T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани (fat suppression) в аксиальной плоскости сканирования; диффузионно-взвешенная МРТ выполнялась при факторе диффузии b 0, b 1000 с/мм² с последующим построением карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД, $\times 10^{-3}$ мм²/с).

Для визуализации забрюшинных лимфатических узлов дополнительно использовали две последовательности в коронарной плоскости сканирования: T2-ВИ и T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани. Данные МРТ по определению метастатического поражения лимфатических узлов сопоставляли с результатами морфологического исследования резецированных препаратов.

Для оценки эффективности диагностических тестов выполняли анализ операционной характеристической кривой (ROC – Receiver Operating Characteristic curve), основанный на сравнении операционных характеристик теста чувствительности и специфичности при различных пороговых значениях. Для оценки диагностических возможностей МРТ вычисляли диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС),

Таблица 1

Общая характеристика больных РШМ

Показатель	Значение
Число больных	31
Медиана возраста (средний $\pm \sigma$, min–max), лет	42 (44,2 $\pm$ 12,8, 27–75)
<i>Гистологическая структура опухоли:</i>	
плоскоклеточный рак	23 (75 %)
аденокарцинома	6 (19 %)
светлоклеточный рак	1 (3 %)
другие эпителиальные новообразования шейки матки (железисто-плоскоклеточная карцинома)	1 (3 %)
<i>Распространение опухоли</i>	
T _{1a} N ₀ M ₀	1 (3 %)
T _{1b} N ₀ M ₀	12 (39 %)
T _{1b} N ₁ M ₀	3 (10 %)
T _{1b} N1M1	2 (6 %)
T _{2a} N ₀ M ₀	1 (3 %)
T _{2a} N ₁ M ₀	3 (10 %)
T _{2b} N ₀ M ₀	3 (10 %)
T _{2b} N ₁ M ₀	1 (3 %)
T _{3b} N ₀ M ₀	1 (3 %)
T _{3b} N ₁ M ₀	2 (6 %)
T _{3b} N ₁ M ₁	1 (3 %)

позитивное предсказательное значение (ППЗ), негативное предсказательное значение (НПЗ) метода. Доверительный интервал представлен с надежностью в 95 %. Анализ результатов исследования выполнен с использованием программного пакета SPSS 19.0.

Результаты и обсуждение

МРТ-оценку состояния регионарных лимфатических узлов проводили на основании следующих показателей: наличие или отсутствие регионарных и забрюшинных ЛУ (на уровне сканирования), их количество, наличие единичных и сгруппированных изменённых ЛУ, соответствующих стороне поражения, размеры, конфигурация (соотношение длины ЛУ по длинной и короткой оси), наличие или отсутствие сигнала от жировой ткани ворот ЛУ. Количество визуализированных при МРТ-исследовании тазовых и забрюшинных лимфатических узлов при РШМ – 60. Единичные ЛУ визуализированы в 12 (20 %) наблюдениях, у остальных пациенток было множество изменённых ЛУ. Размеры лимфатических узлов (по короткой оси) до 5 мм отмечены в 4 (6,7 %) из 60 случаев, от 5 до 8 мм – в 33 (55 %) из 60, от 8 до 10 мм – в 14 (23,3 %) из 60, от 10 мм до 15 мм – в 4 (6,7 %) из 60, 15 мм и более – в 5 (8,3 %) из 60. Единичные тазовые ЛУ размером менее 10 мм были обнаружены у 10 (62,5 %) пациенток из 16, единичные с размером более 10 мм – у 6 (37,5 %) из 16, множественные различного диаметра – у 15 (48,4 %) из 31.

В табл. 2 представлены данные сопоставления размеров лимфатических узлов (по данным

МРТ-изображений) с морфологическими заключениями о наличии их метастатического поражения. Установлено, что при обнаруженных на МРТ-исследовании лимфатических узлах размером до 5 мм морфологически метастазы не были выявлены. В случае увеличения размеров ЛУ от 5 до 8 мм метастазы диагностированы в 9 (27 %) из 33 наблюдений, от 8 мм до 10 мм – в 7 (50 %) из 14, от 10 мм до 15 мм – в 4 (100 %) из 4, 15 мм и более – в 5 (100 %) из 5.

Для оценки эффективности данного диагностического критерия проведен ROC-анализ пороговых значений размера ЛУ по короткой оси (рис. 1). Характеристика диагностического теста определяется в зависимости от площади под ROC-кривой – параметр AUC (Area Under Curve). Значение полученного параметра составило 0,842 ($p < 0,001$), что позволяет оценить критерий размера ЛУ, основанный на его измерении по короткой оси, как значимый. Наилучшая распознавательная способность теста наблюдается в точке, наиболее удаленной от диагонали. В проведенном исследовании ей соответствует значение $\geq 0,8$ см, в связи с чем параметр размера узла по короткой оси рассматривается как критерий вероятности метастатического поражения. Чувствительность и специфичность при данном пороговом уровне ($\geq 0,8$ см) составили 68,0 % (ДИ 48,3–82,9) и 80,0 % (ДИ 63,8–90,3) соответственно, ППЗ – 71 %, НПЗ – 78 %, точность – 75 % (ДИ 62,7–84,3).

Для оценки конфигурации ЛУ измеряли соотношение его размера по длинной оси к размеру по короткой оси и индекс конфигурации (ИК). Размер

Таблица 2

Частота метастазов в лимфатических узлах в зависимости от их размеров по данным МРТ

Данные МРТ	Данные морфологического заключения			
	Наличие метастазов в тазовых и забрюшинных лимфатических узлах		Наличие метастазов в тазовых и забрюшинных лимфатических узлах	
	п/число узлов	%	п/число узлов	%
До 5 мм	0/4	0	4/4	100
От 5 до 8	9/33	23	24/33	73
От 8 до 10	7/14	50	7/14	50
От 10 до 15	4/4	100	0/4	0
Более 15	5/5	100	0/5	0

Таблица 3

Частота метастазов в лимфатических узлах с учетом их конфигурации (ИК) по данным МРТ

Данные МРТ	Данные морфологического заключения			
	Наличие метастазов в тазовых и забрюшинных лимфатических узлах		Наличие метастазов в тазовых и забрюшинных лимфатических узлах	
	п/число узлов	%	п/число узлов	%
Значение индекса конфигурации ЛУ				
1–1,1	10/11	90,9	1/11	9,1
1,2–1,3	6/10	60,0	4/10	40,0
1,4–1,5	5/10	50,0	5/10	50,0
1,6–1,9	3/13	23,1	10/13	76,9
2 и более	1/16	6,25	15/16	93,75

по короткой оси измеряли перпендикулярно размеру по длинной оси (рис. 2). В результате сравнения полученных сведений о конфигурации узлов с данными морфологических заключений выявили закономерности, отраженные в табл. 3.

Для оценки эффективности данного диагностического критерия проведен ROC-анализ, основанный на сравнении таких характеристик, как чувствитель-

ность и специфичность при различных пороговых значениях индекса конфигурации (рис. 3). Площадь под кривой составила 0,846, что позволяет оценить ИК как значимый. Точке, наиболее удаленной от диагонали, соответствует значение ИК менее 1,47, в связи с чем данное соотношение принято как вероятность метастатического поражения.

В группе пациенток с морфологически подтвержденным наличием метастазов в тазовых и забрюшинных лимфатических узлах индекс конфигурации превышал значение 1,47 в 5 (20 %) случаях; в других 20 случаях (80 %) ИК был менее 1,47. В группе женщин с отсутствием лимфогенных метастазов по данным морфологического исследования ИК более 1,47 был отмечен в 27 (77 %) наблюдениях; в 8 (23 %) он был ниже 1,47 (табл. 4). Чувствительность и специфичность

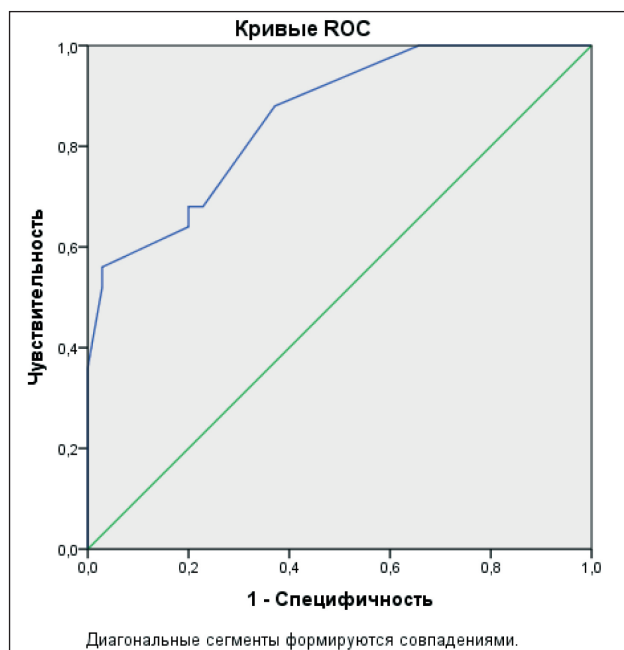


Рис. 1. ROC-кривая диагностического теста соотношения размера лимфатического узла по короткой оси как критерия метастатического поражения у пациенток с диагнозом рак шейки матки; площадь под кривой составила 0,842 ($p < 0,001$)

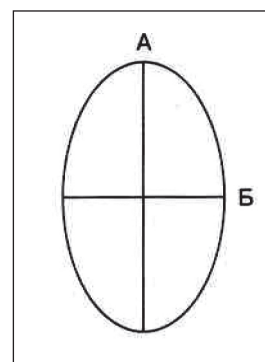


Рис. 2. Схема измерения увеличенного лимфатического узла. А – размер по длинной оси лимфатического узла, Б – размер по короткой оси, перпендикулярный размеру А

Таблица 4

Частота метастазов в лимфатических узлах в зависимости от значения порогового индекса конфигурации

Данные МРТ	Данные морфологического заключения			
Значение индекса кон- фигурация ЛУ, абс. ч.	Наличие метастазов в тазовых и забрюшинных лимфатических узлах		Наличие метастазов в тазовых и забрюшинных лимфатических узлах	
	п/общее число узлов	%	п/общее число узлов	%
Больше 1,47	5/25	20	27/35	77
Меньше 1,47	20/25	80	8/35	23
Итого	25	100	35	100

Таблица 5

Частота метастазов в лимфатических узлах при использовании последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани по данным МРТ

Данные МРТ	Морфологическое заключение		
Оценка интенсивного сигнала от жировой ткани ворот ЛУ	Наличие метастазов в тазовых и забрюшинных лимфатических узлах	Наличие метастазов в тазовых и забрюшинных лимфатических узлах	Всего лимфатических узлов
Отсутствие гипоинтенсивного сигнала (подозрение)	20 ИП	5 ЛП	25
Наличие гипоинтенсивного сигнала (нет подозрения)	5 ЛО	30 ИО	35
Итого	25	35	60

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

при данном пороговом уровне составили 80,0 % (ДИ 60,4–91,6) и 77,1 % (ДИ 70,2–94,2) соответственно, ППЗ соответствует 71,4 %, НПЗ – 84,4 %, точность – 78,3 % (ДИ 71,8–90,9).

На рис. 4 представлены МРТ-изображения области таза с наличием патологически измененных лимфатических узлов у пациентки с РШМ

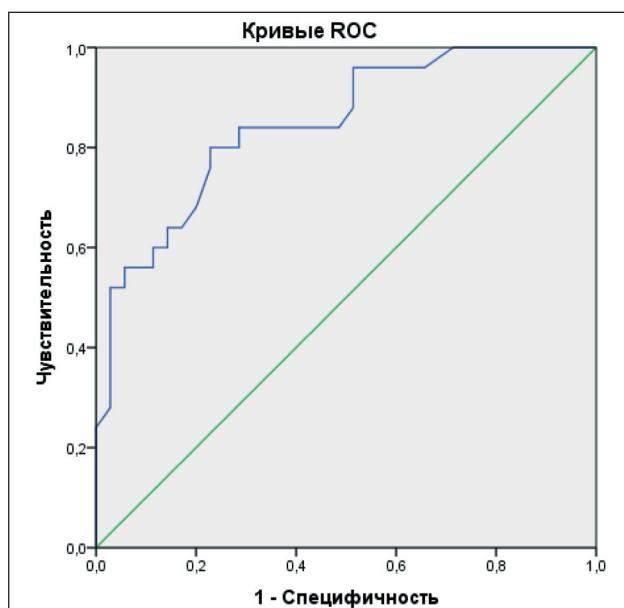


Рис. 3. ROC-анализ соотношения размеров лимфатического узла по длинной и короткой оси (ИК) как критерий метастатического поражения у пациенток с диагнозом рак шейки матки; площадь под кривой составляет 0,846 ($p < 0,001$)

$pT_1N_1M_0$. Оценка ЛУ с помощью критериев линейного размера и индекса конфигурации позволила диагностировать метастатическое поражение, что было подтверждено результатами морфологического исследования.

Изменение формы поражённого метастазами ЛУ сопровождается нарушением его зональности. В норме каждый лимфатический узел снаружи покрыт капсулой, от которой вглубь узла отходят тонкие перекладки – капсулярные трабекулы. Приносящие лимфатические сосуды вступают в ЛУ с его выпуклой стороны. Выносящие сосуды выходят из его ворот – небольшого вдавления на противоположной стороне узла. Ворота узла выполнены жировой тканью. При метастатическом поражении происходит изначально локальное, затем диффузное поражение лимфатического узла, что сопровождается нарушением соотношения центральной и периферической зон, деформацией или полным замещением ткани зоны жировых ворот опухолевыми клетками, что оценивается на МРТ-изображениях как отсутствие гипоинтенсивного сигнала от жировых ворот ЛУ при использовании последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани. Отсутствие гипоинтенсивного сигнала T2-ВИ при использовании последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани визуализировали в 20 (80 %) наблюдениях в группе с наличием метастатического поражения ЛУ и в 5 (20 %) – в группе с отсутствием метастатического поражения. Наличие гипоинтенсивного сигнала от жировых ворот ЛУ при использовании последова-

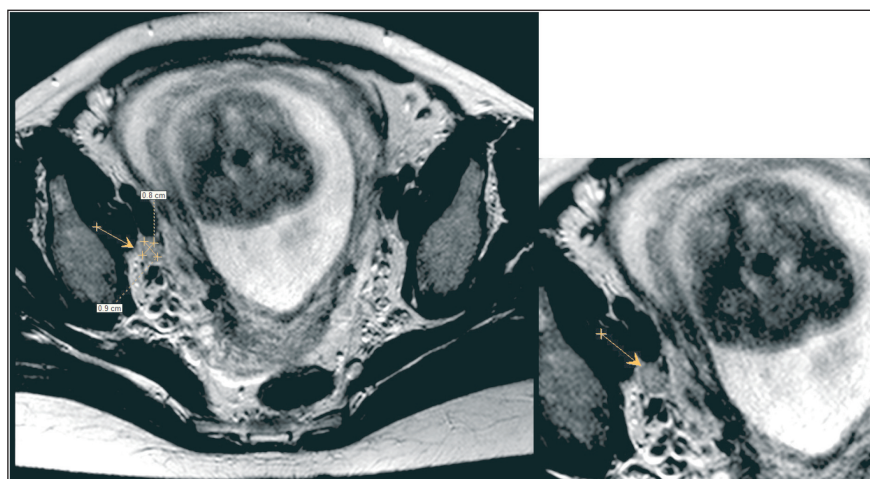


Рис. 4. МРТ области таза: Т2-ВИ, аксиальная плоскость сканирования. Тазовые лимфатические узлы с метастатическим поражением (по данным морфологического исследования): размер по короткой оси 0,8 см, округлая форма (соотношение размеров по длинной и короткой оси 0,9/0,8; ИК – 1,13)

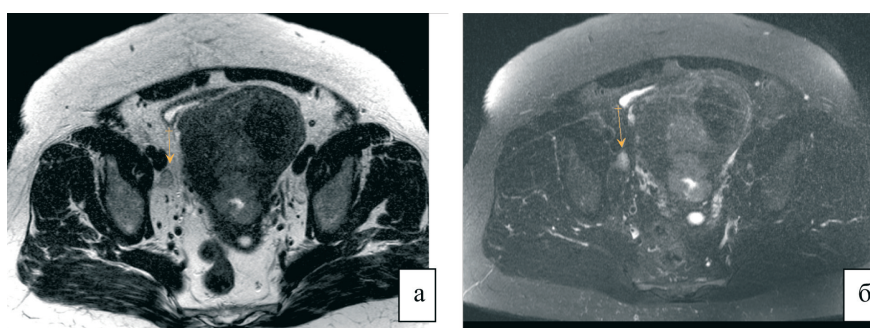


Рис. 5. МРТ области таза: Т2-ВИ (а), Т2-ВИ (б) с подавлением сигнала от жировой ткани, аксиальная плоскость сканирования. Тазовый лимфатический узел с метастатическим поражением (по данным морфологического исследования): отсутствие гипоинтенсивного сигнала от жировых ворот лимфатического узла

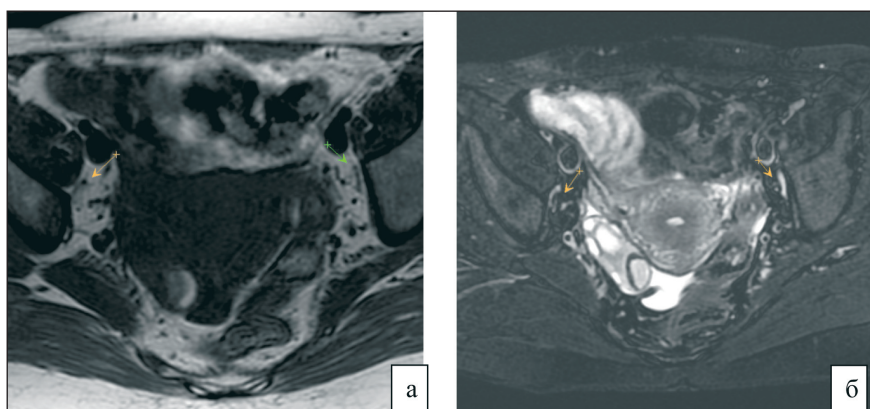


Рис. 6. МРТ области таза пациентки: Т1-ВИ (а), Т2-ВИ (б) с подавлением сигнала от жировой ткани, аксиальная плоскость сканирования. Тазовые лимфатические узлы с отсутствием метастатического поражения (по данным морфологического исследования): наличие гипоинтенсивного сигнала от жировых ворот лимфатического узла

тельности с жироподавлением свидетельствовало о сохранении нормального соотношения анатомических структур ЛУ (табл. 5).

В соответствии с полученными данными при диагностике метастазов в тазовых и забрюшинных лимфатических узлах на основе данного критерия истинно положительные результаты были отмечены в 20 (33,3%) наблюдениях, истинно отрицательные – в 30 (50%) наблюдениях. Ложноположительные результаты отмечены в 5 (12%) случаях. По результатам анализа данного критерия чувствительность и специфичность составили 80 % (ДИ 60,4–91,6) и 85,7 % (ДИ 60,4–91,6) соответственно, ППЗ – 80 %, НПЗ – 85,7 %, точность – 83,3 % (ДИ 60,4–91,6).

На рис. 5 представлены МРТ-изображения области таза с наличием патологически измененного тазового лимфатического узла у пациентки с РШМ рT₁N₁M₀ стадии. Отсутствие гипоинтенсивного сигнала от жировых ворот ЛУ при использовании последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани свидетельствовало в пользу метастатического поражения, что было подтверждено результатами морфологического исследования.

На рис. 6 представлены МРТ-изображения области таза с наличием измененного тазового лимфатического узла у пациентки с РШМ рT₁N₁M₀ стадии. Линейная длина по короткой оси ЛУ и индекс конфигурации (тазовый ЛУ справа) – 0,8 и 2 см соответственно, тазового ЛУ слева – 0,7 и 1,5 см

соответственно. Значения ИК больше 1,47, а также наличие гипоинтенсивного сигнала от жировых ворот ЛУ при использовании последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани свидетельствовали в пользу отсутствия метастатического поражения, что было подтверждено результатами морфологического исследования.

При совокупном анализе критериев метастатического поражения: линейный размер ЛУ по короткой оси, индекс конфигурации ЛУ и отсутствие сигнала от жировых ворот ЛУ при применении последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани, чувствительность, специфичность, ППЗ, НПЗ составили 87 % (ДИ 67,0–96,2), 96 % (ДИ 67,9–94,3), 95 %, 90 % соответственно, что позволило повысить точность до 92 % (ДИ 80,9–97,4).

ЛИТЕРАТУРА

1. Важенни А.В., Жаров А.В., Шимоткина И.Г. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии. М., 2010; 6–33.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2004 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006; 17 (3): 11–132.
3. Boussios S., Seraj E., Zarkavelis G., Petrakis D., Kollas A., Kafantari A., Assi A., Tatsi K., Pavlidis N., Pentheroudakis G. Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond first line platinum regimens: Where do we stand? A literature review. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Dec; 108: 164–174. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.006.
4. Мухоморова О.В., Асланиди И.П., Шурупова И.В., Деревянко Е.П., Икаева И.В., Шавладзе З.Н. Применение позитронно-эмиссионной томографии у больных раком шейки матки. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2009; 54 (5): 62–74.
5. Bourgioti C., Chatoupis K., Mouloupoulos L.A. Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer Article. World J Radiol. 2016 Apr 28; 8 (4): 342–54. doi: 10.4329/wjr.v8.i4.342.
6. Gadducci A., Sartori E., Maggino T., Landoni F., Zola P., Cosio S., Pasinetti B., Alessi C., Maneo A., Ferrero A. The clinical outcome of patients with stage Ia1 and Ia2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Cooperation Task Force (CTF) study. Eur J Gynaecol Oncol. 2003; 24 (6): 513–6.
7. Терновой С.К., Морозов С.П., Алексеева Е.С. Мультиспиральная и магнитно-резонансная томография в диагностике онкогинекологических заболеваний. Медицинский алфавит. 2010; 1 (6): 24–31.
8. Choi H.J., Ju W., Myung S.K., Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Meta-analysis. Cancer Sci. 2010 Jun; 101 (6): 1471–9. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01532.x.
9. Narayan K., Hicks R.J., Jobling T., Bernshaw D., McKenzie A.F. A comparison of MRI and PET Scanning in Surgically Staged Locoregionally Advanced Cervical Cancer: Potential Impact on Treatment. Int J Gynecol Cancer. 2001 Jul-Aug; 11 (4): 263–71.

Заключение

Метастатическое поражение ЛУ при раке шейки сопровождается изменением их размеров, формы и строения, которые могут быть оценены на МРТ с помощью применения определенных импульсных последовательностей. На основе проведенного исследования установлено, что такие критерии метастатического поражения лимфатических узлов, как линейный размер ЛУ по короткой оси более 0,8 см и соотношение размера по длинной и короткой оси (ИК) менее 1,47, являются статистически значимыми. Новый комплексный метод оценки метастатического поражения ЛУ, включающий его размер (по короткой оси и по соотношению размеров по длинной и короткой оси), дополненный МРТ-критерием отсутствия гипоинтенсивного сигнала от жировых ворот, позволяет повысить точность исследования с 75 % (ДИ 62,7–84,3) и 78,3 % (ДИ 71,8–90,9) до 92 % (ДИ 80,9–97,4).

Regionally Advanced Cervical Cancer: Potential Impact on Treatment. Int J Gynecol Cancer. 2001 Jul-Aug; 11 (4): 263–71.

10. Manfredi R., Gui B., Giovanzana A., Marini S., Di Stefano M., Zannoni G., Scambia G., Bonomo L. Localized Cervical Cancer (Stage < IIB): Accuracy of MR Imaging in Planning Less Extensive Surgery. Radiol Med. 2009 Sep; 114 (6): 960–75. doi: 10.1007/s11547-009-0397-3.

11. Онкогинекологический атлас. Классификация и определение стадии опухолей. Принципы диагностики и лечения / Под ред. Дж. Р. Смит. М., 2010; 40 с.

12. Bipat S., Glas A., van der Velden J., Zwinderman A.H., Bossuyt P.M., Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: systematic review. Gynecol Oncol. 2003 Oct; 91 (1): 59–66.

13. Yu S.P., He L., Liu B., Zhuang X.Z., Liu M.J., Hu X.S. Differential diagnosis of metastasis from non-metastatic lymph nodes in cervical cancers: Pilot study of diffusion weighted imaging with background suppression at 3T magnetic resonance. Chin Med J (Engl). 2010 Oct; 123 (20): 2820–4.

14. Li X.C., Shang J.B., Wu X.M., Zeng Q.S., Sun C.P., He J.X., Zhong Z.W., Chen Z.S. MRI findings of uterine cervical cancer and value of MRI in preoperative staging. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2007 Mar; 27 (3): 352–4.

15. Choi H.J., Kim S.H., Seo S.S., Kang S., Lee S., Kim J.Y., Kim Y.H., Lee J.S., Chung H.H., Lee J.H., Park S.Y. MRI for Pretreatment Lymph Node Staging in Uterine Cervical Cancer. Am J Roentgenol. 2006 Nov; 187 (5): W538–43.

16. Zhang Y., Chen J., Shen J., Zhong J., Ye R., Liang B. Value of Diffusion-weighted Imaging in Diagnosis of Lymph Node Metastasis in Patients with Cervical Cancer. Clin Radiol. 2013 Mar; 68 (3): 224–31. doi: 10.1016/j.crad.2011.04.002.

Поступила 12.11.16
Принята в печать 16.01.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жук Елена Георгиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики Бел МАПО, Белорусская академия последипломного образования; врач МРТ-рентгеновского отделения РНПЦ ОМР, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (а/г Лесной, Минский р-н, Беларусь). E-mail: Elena.03@tut.by. SPIN-код: 3931-8074.

Косенко Ирина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела онкомаммологии с гинекологической группой, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова (а/г Лесной, Минский р-н, Беларусь). E-mail: ikosenko@tut.by. SPIN-код: 3790-4811.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

THE CRITERIA FOR LYMPH NODE METASTATIC DISEASE IN UTERINE CERVIX CANCER PATIENTS BASED ON MRI FINDINGS

E.G. Zhuk, I.A. Kosenko

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

223040 Lesnoy, Minsk District, Belarus. E-mail: Elena.03@tut.by

Abstract

Introduction. The state of pelvic and retroperitoneal lymph nodes is an important prognostic factor for cervical cancer. Lymph node size is the most widely used CT and MR criteria for assessing lymph node status. Lymph nodes measuring more than 1cm in the short axis diameter are considered malignant. However this criterion (nodal size) is not foolproof because of a high percentage of diagnostic errors. The purpose of the study was to develop objective MRI criteria for assessing lymph node metastasis in patients with cervical cancer by measuring the short- and the long-axis diameters of lymph nodes, short axis/long axis ratio (configuration index) and to evaluate their diagnostic value. **Materials and methods.** The prospective study included 31 patients with histologically confirmed cervical cancer, who underwent radical surgery with standard lymph node dissection. Sixty removed lymph nodes were evaluated. MRI examinations were performed using a 1.5 T scanner in T2-weighted images (T2-WI), T1-WI and T2 weighted sequences with fatty tissue signal suppressing and diffusion-weighted MRI. **Results.** Lymph nodes measuring ≥ 0.8 cm in the short axis diameter were considered suspicious for metastatic disease. The sensitivity and specificity with a cutoff of ≥ 0.8 cm were 68 % (CI 48.3-82.9) and 80 % (CI 63.8-90.3), respectively; the positive and negative predictive values were 71 % and 78 %, respectively; and the accuracy was 75 % (CI 62.7-84.3). The short axis/long axis ratio (configuration index) of <1.47 indicated a likelihood of pathology in the lymph node. The absence of the hypointense signal from the fatty hilum of lymph nodes was considered as a predictor of lymph node metastasis. The analysis of this criterion showed 80 % sensitivity (CI 60.4-91.6), 85.7 % specificity (60.4-91.6), 80 % PPV, 85.1 % NPV and 83.3 % accuracy (CI 60.4-91.6). **Conclusion.** Lymph node size of ≥ 0.8 cm in the short axis diameter and the short axis/long axis ratio (configuration index) of <1.47 appeared to be significant MRI criteria in the assessment of lymph node metastasis. The additional use of MRI criterion such as the absence of the hypointense signal from the fatty hilum of the lymph node made it possible to improve diagnostic accuracy up to 92 % (CI 80.9-97.4).

Key words: cervical cancer, lymph nodes, magnetic resonance imaging.

REFERENCES

1. Vazhenin A.V., Zharov A.V., Shmoltkina I.G. Topical issues of clinical gynecological oncology. M., 2010; 6–33. [in Russian]
2. Davydov M. I., Axel E.M. Cancer incidence in Russia and CIS countries in 2004. Vestnik RNC im. N.N. Blohina RAMN. 2006; 17 (3): 11–132. [in Russian]
3. Boussios S., Seraj E., Zarkavelis G., Petrakis D., Kollas A., Kafantari A., Assi A., Tatsi K., Pavlidis N., Pentheroudakis G. Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond first line platinum regimens: Where do we stand? A literature review. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Dec; 108: 164–174. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.006.
4. Mukhortova O.V., Aslanidi I.P., Shurupova I.V., Derevyanko E.P., Ikaeva I.V., Shavladze Z.N. Positron emission tomography for cervical cancer patients. Medical radiology and radiation safety. 2009; 54 (5): 62–74. [in Russian]
5. Bourgioti C., Chatoupis K., Mouloupoulos L.A. Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer Article. World J Radiol. 2016 Apr 28; 8 (4): 342–54. doi: 10.4329/wjr.v8.i4.342.
6. Gadducci A., Sartori E., Maggino T., Landoni F., Zola P., Cosio S., Pasinetti B., Alessi C., Maneo A., Ferrero A. The clinical outcome of patients with stage Ia1 and Ia2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Cooperation Task Force (CTF) study. Eur J Gynaecol Oncol. 2003; 24 (6): 513–6.
7. Ternovoy S.K., Morozov S.P., Alexeyeva E.S. Multislice computed tomography and magnetic resonance imaging in cancer detection. Medical alphabet. 2010; 1 (6): 24–31. [in Russian]
8. Choi H.J., Ju W., Myung S.K., Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Meta-analysis. Cancer Sci. 2010 Jun; 101 (6): 1471–9. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01532.x.
9. Narayan K., Hicks R.J., Jobling T., Bernshaw D., McKenzie A.F. A comparison of MRI and PET Scanning in Surgically Staged Locoregionally Advanced Cervical Cancer: Potential Impact on Treatment. Int J Gynecol Cancer. 2001 Jul-Aug; 11 (4): 263–71.
10. Manfredi R., Gui B., Giovanzana A., Marini S., Di Stefano M., Zannoni G., Scambia G., Bonomo L. Localized Cervical Cancer (Stage < IIB): Accuracy of MR Imaging in Planning Less Extensive Surgery. Radiol Med. 2009 Sep; 114 (6): 960–75. doi: 10.1007/s11547-009-0397-3.
11. Gynecological cancer atlas. Classification and staging of tumors. Principles of diagnosis and treatment / Ed. By G.P. Smith. M., 2010; 40 p. [in Russian]
12. Bipat S., Glas A., van der Velden J., Zwinderman A.H., Bos-suyt P.M., Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: systematic review. Gynecol Oncol. 2003 Oct; 91 (1): 59–66.
13. Yu S.P., He L., Liu B., Zhuang X.Z., Liu M.J., Hu X.S. Differential diagnosis of metastasis from non-metastatic lymph nodes in cervical cancers: Pilot study of diffusion weighted imaging with background suppression at 3t magnetic resonance. Chin Med J (Engl). 2010 Oct; 123 (20): 2820–4.
14. Li X.C., Shang J.B., Wu X.M., Zeng Q.S., Sun C.P., He J.X., Zhong Z.W., Chen Z.S. MRI findings of uterine cervical cancer and value of MRI in preoperative staging. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2007 Mar; 27 (3): 352–4.
15. Choi H.J., Kim S.H., Seo S.S., Kang S., Lee S., Kim J.Y., Kim Y.H., Lee J.S., Chung H.H., Lee J.H., Park S.Y. MRI for Pretreatment Lymph Node Staging in Uterine Cervical Cancer. AJR Am J Roentgenol. 2006 Nov; 187 (5): W538–43.
16. Zhang Y., Chen J., Shen J., Zhong J., Ye R., Liang B. Value of Diffusion-weighted Imaging in Diagnosis of Lymph Node Metastasis in Patients with Cervical Cancer. Clin Radiol. 2013 Mar; 68 (3): 224–31. doi: 10.1016/j.crad.2011.04.002.

Received 12.11.16

Accepted 16.01.17

ABOUT THE AUTHORS

Zhuk Elena G., MD, PhD, Assistant Professor, Department of Diagnostic Imaging, Belarusian academy of Postgraduate Education; N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus (Lesnoy, Minsk District, Belarus). E-mail: Elena.03@tut.by. SPIN-code: 3931-8074.

Kosenko Irina A., MD, Professor, Principal Research Scientist, Department of Breast Cancer with Gynecologic Cancer Group, N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus (Lesnoy, Minsk District, Belarus). E-mail: ikosenko@tut.by. SPIN-code: 3790-4811.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Барышев А.Г., Порханов В.А., Попов А.Ю., Лищенко А.Н., Хачатурьян Н.В., Валякис Д.А., Бодня М.В. Причины рецидива рака желудка у больных после радикального лечения. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 23–31.
For citation: Baryshev A.G., Porhanov V.A., Popov A.Y., Lishenko A.N., Hachaturyan N.V., Valyakis D.A., Bodnya M.V. Cause of relapse gastric cancer patients after radical treatment. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 23–31.

ПРИЧИНЫ РЕЦИДИВА РАКА ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

А.Г. Барышев^{1,2}, В.А. Порханов^{1,2}, А.Ю. Попов¹, А.Н. Лищенко¹,
Н.В. Хачатурьян¹, Д.А. Валякис^{1,2}, М.В. Бодня²

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, **Россия**¹
350087, Краснодар, ул. Первого Мая, 167. E-mail: a.g.baryshev@mail.ru¹
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия²
350063, г. Краснодар, ул. Седина,⁴

Аннотация

Рак желудка остаётся одним из наиболее значимых онкологических заболеваний, поскольку занимает 3-е место в структуре причин смертности от злокачественных опухолей. Последние достижения в хирургическом лечении больных раком желудка связаны с применением расширенной лимфодиссекции (D2), однако отдалённые результаты лечения во многом зависят от распространённости карциномы, поражения регионарных лимфоузлов, дифференцировки и глубины инвазии опухоли. **Цель исследования** – изучить выживаемость радикально пролеченных больных раком желудка в зависимости от объема лимфодиссекции и индивидуальных характеристик опухоли. **Материал и методы.** При помощи метода Каплана – Мейера и дисперсионного анализа изучены отдалённые результаты лечения 662 больных раком желудка с минимально допустимой (D1) – контрольная группа – и расширенной лимфодиссекцией (D2) – основная группа – в зависимости от влияния 10 различных особенностей опухолевого процесса. **Результаты.** При изучении отдалённых результатов лечения установлено достоверное преимущество пациентов основной группы по общей и безрецидивной пятилетней выживаемости, медиана которой в контрольной группе составила 32,0 мес, в основной – 46,0 мес. Эффект от расширенной лимфодиссекции (D2) был получен независимо от любой из характеристик опухоли, однако такие факторы, как стадия заболевания, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов и низкая дифференцировка опухоли, выполнение комбинированной операции, оказали большее влияние на выживаемость больных, чем объем лимфодиссекции. **Заключение.** Хирургическое лечение больных раком желудка обязательно должно сопровождаться расширенной лимфодиссекцией (D2), эффект от которой проявляется на любом клиническом фоне опухоли.

Ключевые слова: рак желудка, расширенная лимфодиссекция, выживаемость больных, гистологическая структура опухоли, регионарное метастазирование.

Несмотря на снижение заболеваемости, рак желудка (РЖ) остаётся в лидирующей пятёрке среди всех онкологических заболеваний и занимает третье место в структуре смертности: в 2012 г. в мире выявлена 951 000 больных и зафиксировано 723 000 случаев смерти от РЖ [1]. В России так же, как и в других экономически развитых странах, ежегодно уменьшается количество заболевших, тем не менее в 2014 г. РЖ занял четвёртое место среди всех онкологических заболеваний, было зарегистрировано 37 800 больных [2]. Хороших результатов выживаемости больных РЖ можно добиться только при соблюдении двух условий: 1) при своевременной диагностике и 2) адекватном

хирургическом и комплексном лечении. К сожалению, только в одной стране мира – Японии – у 90 % пациентов устанавливается диагноз РЖ I–II стадий. В Европе, США и России у более половины пациентов РЖ III–IV стадий, что отрицательно отражается на отдалённых результатах. Каждый день в нашей стране выявляется почти 100 новых случаев РЖ, и, к большому сожалению, в 2012 г. только в 28,7 % случаев был выявлен рак желудка I–II стадий, одногодичная летальность составила 49,8 % [3]. При местнораспространённом РЖ выживаемость больных, которые получили необходимое по принятым стандартам лечение, зависит от размеров, формы роста, глубины инвазии

Таблица 1

Характеристика клинического материала

Ста- дия	TNM	СДРЖ		ГЭ		ТАГЭ		Всего	
		Кон- троль	Основная	Контроль	Основная	Контроль	Основная	Контроль	Основная
IA	T ₁ N ₀ M ₀	8	8	3	5	0	0	11 (3,7 %)	13 (3,5 %)
IB	T ₂ N ₀ M ₀	14	6	4	8	0	0	18 (6,1 %)	14 (3,8 %)
	T ₁ N ₁ M ₀	1	1	0	3	0	0	1 (0,3 %)	4 (1,1 %)
IIA	T ₃ N ₀ M ₀	13	7	7	22	1	1	21 (7,1 %)	30 (8,2 %)
	T ₂ N ₁ M ₀	5	2	2	2	0	1	7 (2,4 %)	5 (1,4 %)
	T _{4a} N ₀ M ₀	19	13	8	21	2	5	29 (9,9 %)	39 (10,6 %)
IIB	T ₃ N ₁ M ₀	12	4	2	15	0	4	14 (4,8 %)	23 (6,3 %)
	T ₂ N ₂ M ₀	0	0	0	1	0	0	0	1 (0,3 %)
IIIA	T _{4a} N ₁ M ₀	21	18	37	38	2	9	60 (20,4 %)	65 (17,7 %)
	T ₃ N ₂ M ₀	7	1	13	19	0	0	20 (6,8 %)	20 (5,4 %)
	T _{4b} N ₀ M ₀	4	2	7	3	0	6	11 (3,7 %)	11 (3,0 %)
IIIB	T _{4b} N ₁ M ₀	5	7	10	21	4	5	19 (6,5 %)	33 (9,0 %)
	T _{4a} N ₂ M ₀	10	8	19	27	3	14	32 (10,9 %)	49 (13,3 %)
	T ₃ N ₃ M ₀	2	2	6	5	0	0	8 (2,7 %)	7 (1,9 %)
	T _{4b} N ₂ M ₀	9	5	8	6	0	9	17 (5,8 %)	20 (5,4 %)
IIIC	T _{4a} N ₃ M ₀	5	3	3	5	0	1	8 (2,7 %)	9 (2,5 %)
	T _{4b} N ₃ M ₀	6	2	3	11	0	0	9 (3,1 %)	13 (3,5 %)
IV	T ₁₋₄ N ₁₋₄ M ₁	7	4	2	6	0	2	9 (3,1 %)	12 (3,3 %)
Всего		148	93	134	218	12	57	294	368

и локализации опухоли в желудке, количества и качества поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ) [4–10].

М.И. Давыдов с соавт. на основании изучения обширной литературы и анализа своего материала показали, что, с одной стороны, многим хирургам удалось улучшить отдаленные результаты при хирургическом лечении рака, достигнув трехлетней выживаемости в 44–47 % за счет широкого применения расширенных и сверхрасширенных вмешательств (D2–D3). При этом крайне низкая выживаемость получается при лечении пациентов с инфильтративным, низкодифференцированным раком 3-го типа по Борманну, когда быстро идет развитие канцероматоза брюшины и метастазирование в парааортальные лимфатические коллекторы [11, 12].

По нашим данным, ранее выживаемость при стандартных операциях с лимфодиссекцией (ЛД) в объеме D1 составляла 26–29 %. Несмотря на то, что в последние годы мы стали проводить ЛД при резекциях желудка и гастрэктомиях в значительно большем объеме, стремиться к лимфодиссекции в воротах печени, по ходу общей печеночной артерии и в зоне чревного ствола, анализ трехлетних

отдаленных результатов показал, что только ранняя диагностика позволяет получить удовлетворительные результаты при хирургическом лечении рака желудка. Многими авторами было подтверждено, что отдаленные результаты лечения лучше у больных РЖ без лимфогенных метастазов, у которых 5-летняя выживаемость достигает 75–87 %, в то же время при поражении ЛУ, соответствующем N₁, – 28–57 %, N₂ – 7–29 % [13, 14].

Цель исследования – изучить выживаемость больных раком желудка в зависимости от объема лимфодиссекции и характеристик опухолевого процесса.

Материал и методы

Были проанализированы результаты лечения 662 больных РЖ, оперированных одной группой хирургов-онкологов, с 1999 по 2000 г. – с лимфодиссекцией в объеме D1 (контрольная группа, n=294) и с 2007 по 2008 г. – с расширенной лимфодиссекцией (РЛД) D2 (основная группа, n=368). В обеих группах изучались отдаленные результаты лечения и их зависимость от 10 наиболее значимых характеристик карциномы желудка или варианта хирургического вмешательства: гистологической

структуры опухоли, разновидности операции и ЛД, стадии заболевания, объема операции (комбинированная или стандартная), локализации опухоли в желудке, формы роста опухоли, глубины инвазии опухоли в стенке органа, поражения регионарных ЛУ, половой принадлежности. В контрольной группе было 148 пациентов после субтотальной дистальной резекции желудка (СДРЖ), 134 – после гастрэктомии (ГЭ) и 12 – после торакоабдоминальной гастрэктомии (ТАГЭ), в основной – 93, 218 и 57 больных соответственно (табл. 1). Группы были идентичны по распространенности, гистологической структуре и локализации опухоли.

Математическая обработка полученных результатов проводилась при помощи метода Каплана-Мейера и дисперсионного анализа, при котором наилучшим образом раскрывается структура изменчивости всех трёх категорий изучаемых признаков: показателей выживаемости за 5-летний послеоперационный период наблюдений; комплекса характеристик раковых опухолей; разнообразия методов хирургических операций. Его математическая модель обеспечивает возможность разложения всей наблюдаемой (общей) дисперсии признака на компоненты, соответствующие учтенным в эксперименте факторам изменчивости (факториальная дисперсия) и неучтенным (остаточная дисперсия).

Для анализа взаимодействия количественных признаков с непрерывной изменчивостью, которыми являются продолжительность жизни и влияющие на неё переменные (характеристики опухоли, особенности операции и т.д.), структура их изменчивости наилучшим образом раскрывается в дисперсионном анализе. Его математическая модель обеспечивает возможность разложения всей наблюдаемой (общей) дисперсии признака на компоненты, соответствующие учтенным в эксперименте факторам изменчивости (факториальная дисперсия) и неучтенным (остаточная дисперсия).

При учёте двух факторов (двухфакториальная модель) уравнение разложения принимает вид:

$$\sigma^2 = \sigma_A^2 + \sigma_B^2 + \sigma_{AB}^2 + \sigma_e^2,$$

где σ^2 – общая дисперсия; σ_A^2 – дисперсия, обусловленная фактором А (собственный эффект А); σ_B^2 – то же фактором В (собственный эффект В); σ_{AB}^2 – дисперсия, обусловленная взаимодействием А×В; σ_e^2 – остаточная дисперсия, аккумулирующая совокупный эффект всех неучтенных факторов.

Вклад факторов в общую дисперсию оценивали по отношению σ_A^2 / σ^2 ; σ_B^2 / σ^2 ; σ_{AB}^2 / σ^2 и выражали в процентах.

Результаты и обсуждение

Предшествующий анализ полученных данных строился на последовательном сравнении групп

оперированных со стандартным или расширенным объемом ЛД, выполнялась главная задача исследования – выявление и оценка терапевтического эффекта РЛД (D2).

При сравнении результатов оценки выживаемости после лечения установлено значимое преимущество этого показателя у пациентов основной группы перед больными контрольной ($\chi^2=13,3$; $p>0,01$) (рис. 1). Медиана времени жизни в контрольной группе – 40 мес, в основной – ещё не достигнута (т.е. >60 мес). Показатели безрецидивной выживаемости также были выше в основной группе ($p<0,05$). Медиана безрецидивной выживаемости в контрольной группе составила 32,0 мес, в основной – 46,0 мес (рис. 2). Веский аргумент в пользу выраженного лечебного эффекта РЛД получен также при сравнении частот больных, проживших без рецидива опухоли весь период наблюдения. В контрольной группе этот показатель составил 33,9 %, в основной – 42,7 %. Различия между группами статистически значимы: $t=2,3 > t_{0,05}=1,98$; $p<0,05$.

При подробном анализе межгрупповых различий установлено, что главными отличающимися показателями были число прожитых месяцев,

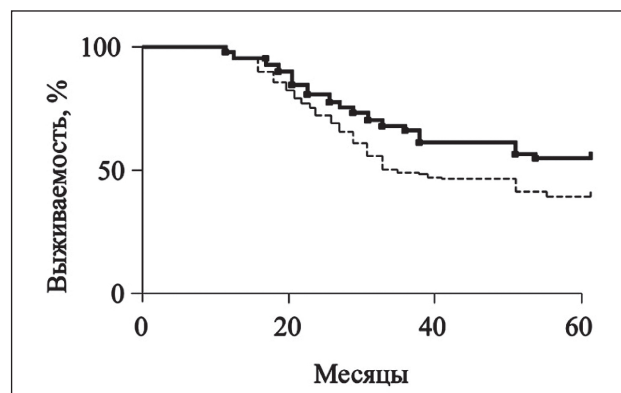


Рис. 1. Показатели общей выживаемости после лечения. Примечание: сплошная линия – основная группа; пунктирная линия – контрольная группа больных раком желудка

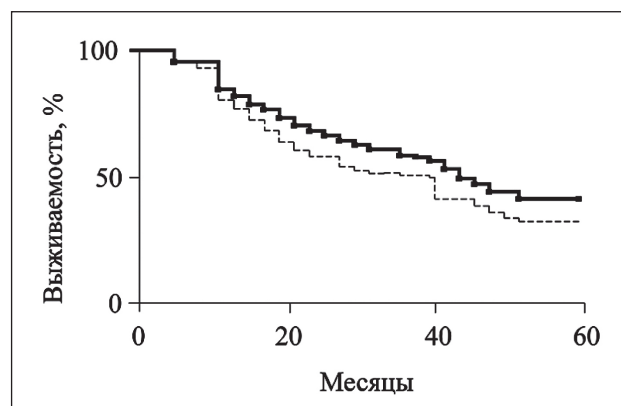


Рис. 2. Показатели безрецидивной выживаемости после лечения. Примечание: сплошная линия – основная группа; пунктирная линия – контрольная группа больных раком желудка

Таблица 2

Результаты дисперсионного анализа изменчивости продолжительности жизни после хирургического лечения рака желудка

Фактор	df	mS	F	p	Дисперсия	Вклад в общую дисперсию
Объем лимфодиссекции	1	2461,1	10,0*	0,00	6,7	2,0 %
Стадия рака	7	7148,0	29,1*	0,00	83,5	24,8 %
Взаимодействие факторов	7	101,4	0,4	0,89	0,0	0,0 %
Неучтенные факторы (остаточная дисперсия)	547	246,0	-	-	246,0	73,2 %

Примечание: df – число степеней свободы, S – средний квадрат, F – фактическое значение критерия Фишера (* – отмечены превышающие стандартное значение для 5 % уровня значимости), p – вероятность «нуль гипотезы» об отсутствии эффекта фактора.

частота летальных исходов и время возникновения рецидивов рака. Всё это привело к рабочей гипотезе о связи этих показателей с комплексом характеристик опухоли и разновидностью операции. Её и следовало проверить с использованием методов корреляционного анализа, потому что без ответа остаются очень важные вопросы: каков по величине лечебный эффект РЛД по сравнению с эффектами других факторов, влияющих на продолжительность жизни; сопряжен ли этот эффект с какими-либо характеристиками опухоли?

Особенности получаемой в дисперсионном анализе информации об изменчивости признака и способы ее интерпретации иллюстрируем на примере двухфакторного анализа продолжительности жизни после операции. Факторы: объем ЛД и стадия рака (табл. 2). Из приведенных результатов дисперсионного анализа следует, что статистически значимый эффект на изменчивость продолжительности жизни устанавливается для обоих учтенных в данном случае факторов. Поскольку вероятность H_0 об отсутствии эффекта меньше критической 0,05, нуль-гипотеза отвергается. Собственный эффект факторов измерен (2 и 24,8 % соответственно), но их взаимодействие не выявляется: $p=0,89>0,05$. Необходимо подчеркнуть, что в статистическом анализе результат «взаимодействие не выявляется» не равнозначен доказательству его отсутствия. Наиболее вероятная причина отсутствия взаимодействия в данном случае заключается в неравномерности дисперсионного комплекса. Вклад РЛД (D2) в общую дисперсию продолжительности жизни после операции наименьший – 2,0 % и на порядок величин уступает вкладу «стадии рака». Но он перестает казаться малым, если учесть большое число факторов, определяющих её изменчивость. В данной работе их учтено более десятка, а в числе неучтенных остались такие, безусловно, важные, как: возраст больного, сопутствующие заболевания, режим и качество питания, жилищные условия и материальная обеспеченность, семейное положение больного и психологический климат в семье, вредные привычки, социальный статус и т. д.

Естественно, что совокупный эффект неучтенных факторов (остаточная дисперсия) абсолютно доминирует по величине вклада (73,2 %).

Все двухфакторные дисперсионные анализы были выполнены по единой схеме. К главному в данной работе фактору – объему лимфодиссекции (далее обозначен А) – подключали второй, а именно, одну из характеристик опухоли или разновидность операции. Стремилась «не пропустить» возможное взаимодействие двух учитываемых факторов. Но достоверного эффекта взаимодействия ни в одной из пар так и не было выявлено (табл. 3).

Данные сводной таблицы результатов дисперсионных анализов приводят к двум важным заключениям. Во-первых, собственный эффект РЛД установлен во всех двухфакторных анализах, т.е. выявляется на фоне любого другого фактора изменчивости; его колебания в пределах 0,7–4,8 % вполне ожидаемы и определяются различием собственных вкладов вторых факторов. Во-вторых, эффекты характеристик опухоли (прежде всего, её распространённости, т.е. стадии заболевания, метастатического поражения регионарных ЛУ и гистологической структуры опухоли) и особенностей операции (кроме её разновидностей, СДРЖ, ГЭ, ТАГЭ) всегда больше эффекта РЛД (D2). В совокупности эти заключения свидетельствуют об универсальной полезности РЛД при любых радикальных операциях, выполняемых по поводу всех разновидностей РЖ (по форме роста, гистологической структуре, локализации и т. д.). Одновременно стала ясной необходимость более детального исследования эффекта факторов на заключительном этапе дисперсионного анализа – сравнении групповых средних. Поскольку речь идёт о группах, отвечающих разным грациям основного и сопутствующих факторов, здесь можно узнать, каким из них соответствуют относительно высокие или, наоборот, низкие значения продолжительности жизни. Иными словами, открывается возможность интерпретировать полученный статистический результат с медицинских позиций. Сравнение

Таблица 3

Основные результаты двухфакторных дисперсионных анализов продолжительности жизни после лечения рака желудка

Вклады факторов в общую дисперсию признака			
A	B	Взаимодействие A*B	Неучтённые
	Объем ЛД (A), гистологическая структура опухоли (B)		
0,7 %	30,7	0,0 %	68,6 %
	Объем ЛД (A), разновидность операции (B)		
0,5 %	0,0 %	0,0 %	95,5 %
	Объем ЛД (A), стадия РЖ (B)		
2,0 %	24,8 %	0,0 %	73,2 %
	Объем ЛД (A), объем операции – стандартная/комбинированная (B)		
4,8 %	17,1 %	0,0 %	78,1 %
	Объем ЛД (A), локализация опухоли в желудке (B)		
1,2 %	8,4 %	0,0 %	90,4 %
	Объем ЛД (A), форма роста опухоли (B)		
1,9 %	18,2 %	0,0 %	79,9 %
	Объем ЛД (A), глубина инвазии опухоли (B)		
1,2 %	12,1 %	0,0 %	86,7 %
	Объем ЛД (A), поражение регионарных ЛУ (B)		
0,7 %	25,6 %	0,0 %	73,7 %
	Объем ЛД (A), половая принадлежность (B)		
2,9 %	0,0 %	0,0 %	97,1 %

Таблица 4

Групповые средние по фактору «гистологическая структура опухоли» и их сравнение

№ группы	Гистотип опухоли	Средняя продолжительность жизни, мес	Ранговый тест
6	Недифференцированный рак	25,5	*
5	Муцинозный рак	30,5	*
4	Перстневидноклеточный рак	32,5	*
3	Низкодифференцированная аденокарцинома	40,6	*
2	Умереннодифференцированная аденокарцинома	52,7	*
1	Высокодифференцированная аденокарцинома	59,4	*

групповых средних по продолжительности жизни после лечения выполнено для всех изученных факторов. Но наиболее детально результаты сравнения рассмотрены на примере дисперсионного анализа с факторами: объем ЛД и стадия РЖ (табл. 3).

Доказанная в дисперсионном анализе эффективность фактора «стадия рака» не означает, что достоверно отличаются друг от друга средние продолжительности жизни после лечения всех групп, выделенных по этому фактору. Поэтому дисперсионный анализ и должен быть завершён сравнением групповых средних, для этого использовали множественный критерий Стьюдента. Здесь разность между средними в каждой конкретной паре сравнения групп оценивалась на фоне внутригрупповой (остаточной) дисперсии во всём изученном комплексе данных, что повысило разрешающую способность метода.

Проведенный нами анализ влияния гистологической структуры опухоли на результат лечения

установил отсутствие значимых различий в результатах лечения контрольной и основной групп. В обеих группах больных было обнаружено, что результаты лечения ухудшаются по мере уменьшения дифференцировки опухоли. Значимые отличия зафиксированы между группами с высоко-, умеренно- и низкодифференцированной аденокарциномой. Нет значимых различий между слизеобразующими раками: перстневидно-клеточным и муцинозным, а самым неблагоприятным в плане прогноза оказался недифференцированный РЖ (табл. 4).

При анализе групповых средних по региональному метастазированию прослеживается интересная закономерность, отражающая влияние количественного поражения ЛУ на 5-летнюю выживаемость пациентов. Наилучшие результаты закономерно наблюдались в группе N_0 , значимо в худшую сторону отличались итоговые показатели в группах N_1 и N_2 , одинаково плохими были ре-

Таблица 5

Групповые средние по фактору «регионарное метастазирование» и их сравнение

№ группы	Регионарное метастазирование	Средняя продолжительность жизни, мес	Ранговый тест
4	N _{3b}	22,0	*
3	N _{3a}	24,5	*
2	N ₂	37,8	*
1	N ₁	46,1	*
5	N ₀	52,0	*

Таблица 6

Сравнение вкладов сопутствующих факторов в общую дисперсию двух признаков: «продолжительность жизни после лечения рака желудка» и «длина безрецидивного периода жизни»

Фактор	Продолжительность жизни		Длина периода без рецидива	
	Вклад	Ранг вклада	Вклад	Ранг вклада
Гистотип опухоли	30,7 %	1	5,3 %	5
Стадия рака	24,8 %	3	14,5 %	1
Локализация опухоли	8,4 %	7	3,1 %	6
Форма роста опухоли	18,2 %	4	7,5 %	3
Глубина инвазии опухоли	12,1 %	6	7,0 %	4
Поражение регионарных ЛУ	25,6 %	2	2,2 %	7
Объем операции	17,1 %	5	11,9 %	2

Примечание: в таблице 7 факторов, которые внесли значимый вклад в дисперсию обоих признаков.

зультаты лечения больных с N_{3a} и N_{3b} (табл. 5). Этот факт подтверждает необходимость выполнения РЛД (D2).

К интересным результатам привело сравнение вкладов сопутствующих факторов в общую дисперсию продолжительности жизни всех пролеченных, с одной стороны, и проживших 5-летний период наблюдений без рецидива опухоли – с другой (табл. 6). Во-первых, вклады всех без исключения факторов в изменчивость выживаемости без рецидива оказались меньше, чем вклады в общую выживаемость. Во-вторых, ранги факторов, т.е. их место по значимости, не обнаружили сходства. Коэффициент корреляции рангов (Спирмена) близок к нулю (–0,07) и, естественно, недостоверен ($p > 0,05$). Наиболее сильно изменились эффекты гистологической структуры опухоли (5-й ранг вместо 1-го) и поражения регионарных ЛУ (7-й вместо 2-го). Заметно возрос относительно других эффект объема операции (2-й вместо 5-го).

Это означает, что состав ведущих факторов изменчивости безрецидивной выживаемости (в сравнении с общей) изменился и, главное, не исчерпывается 7 учтенными сопутствующими факторами. Возрастание роли фактора «объем операции» в изменчивости длительности периода безрецидивной выживаемости получило объяснение в специфичном дисперсионном анализе.

Он выполнен только для больных РЖ III или IV стадий, когда особенно часто выполняются комбинированные операции. Выявилось достоверное взаимодействие объема операции с РЛД (вклад в общую дисперсию 9 %). Сравнение групповых средних показало, что если при выполнении стандартной операции объем ЛД практически не сказывался на отдаленных результатах, то длительность безрецидивного периода у больных, перенесших комбинированную операцию, увеличилась за счёт РЛД с 18,8 до 24,0 мес, т.е. в 1,3 раза.

Выход на лидирующие позиции вклада фактора стадия процесса и объем операции объясняется тем, что рецидив рака зачастую вызывался отдаленным метастазированием. Обычно при рецидиве РЖ наблюдалось имплантационное метастазирование, которое было следствием инвазии опухоли в серозную оболочку или за пределы желудка, такое распространение злокачественного процесса чаще требовало выполнения комбинированных хирургических вмешательств.

Выводы

Расширение объема ЛД сопровождается дополнительным лечебным эффектом; основная группа больных, пролеченных с РЛД (D2), всегда превосходит контрольную с минимально допустимой ЛД по обоим изученным показателям выживаемости,

а именно общей и безрецидивной продолжительности жизни. Наблюдаемый дополнительный эффект от РЛД (D2) универсален в том смысле, что проявляется на любом клиническом фоне заболевания – гистологической структуре, локализации в желудке, форме роста опухоли, глубине инвазии в стенку желудка, поражении регионарных ЛУ и стадии рака (кроме I стадии) – и при любом типе операции (СДРЖ, ГЭ, ТАГЭ). Ведущим сопут-

ствующими факторами для продолжительности жизни являются: гистологическая структура опухоли (вклад 30,7 %), поражение регионарных ЛУ (25,6 %) и стадия РЖ (24,8 %); для длительности безрецидивного периода – стадия РЖ (14,5 %) и объем операции (комбинированные вмешательства) – 11,9 %. Для получения максимального эффекта при лечении больных РЖ необходимо оперировать пациентов с I–II стадиями заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136 (5): E359–86. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году. М., 2016; 250 с.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М., 2013; 232 с.
4. Huang C.M., Lin J.X., Zheng C.H., Li P., Xie J.W., Lin B.J., Lu H.S. Prognostic impact of dissected lymph node count on patients with node-negative gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2009 Aug 21; 15 (31): 3926–30.
5. Hundahl S.A., Wanebo H.J. Changing gastric cancer treatment in the United States and the pursuit of quality. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Aug; 31 (6): 605–15. doi: 10.1016/j.ejso.2005.02.011.
6. Moenig S.P., Luebke T., Baldus S.E., Schroeder W., Bollschweiler E., Schneider P.M., Hoelscher A.H. Feasibility of sentinel node concept in gastric carcinoma: clinicopathological analysis of gastric cancer with solitary lymph node metastasis. *Anticancer Res*. 2005 Mar-Apr; 25 (2B): 1349–52.
7. Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Тузиков С.А., Пак А.В., Волков М.Ю., Савельев И.Н., Фролова И.Г. Результаты комбинированных операций при местно-распространенном раке желудка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2013; 2: 12–15.
8. Adachi Y., Shiraishi N., Suematsu T., Shiromizu A., Yamaguchi K., Kitano S. Most important lymph node information: in gastric cancer: multivariate prognostic study. *Ann Surg Oncol*. 2000 Aug; 7 (7): 503–7.
9. Nashimoto A., Nakajima T., Furukawa H., Kitamura M., Kinoshita T., Yamamura Y., Sasako M., Kunii Y., Motohashi H., Yamamoto S; Gastric Cancer Surgical Study Group, Japan Clinical Oncology Group. Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, Fluorouracil, and Cytosine arabinoside followed by oral Fluorouracil in serosa-negative gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group 9206-1. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 15; 21 (12): 2282–7. doi: 10.1200/JCO.2003.06.103.
10. Roukos D.H., Paraschou P., Lorenz M. Distal gastric cancer and extensive surgery: a new evaluation method based on the study of the status of residual lymph nodes after limited surgery. *Ann Surg Oncol*. 2000 Dec; 7 (10): 719–26.
11. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Давыдов М.М. Энциклопедия хирургии рака желудка. М., 2011; 536 с.
12. Туркин И.Н., Давыдов М.И. Что определяет объем лимфодиссекции при раннем раке желудка? *Сибирский онкологический журнал*. 2011; № 3. С. 13–17.
13. Карачун А.М., Беляев А.М., Синенко Г.И., Пелипась Ю.А. Объем лимфодиссекции при раке желудка. *Общепринятый стандарт или предмет для дискуссии* (Обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2011; 5: 70–78.
14. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Клинические рекомендации. *Онкология*. М., 2009; 213 с.

Поступила 1.12.16

Принята в печать 16.01.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Барышев Александр Геннадиевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; заместитель главного врача по хирургической службе, НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар, Россия). E-mail: a.g.baryshev@mail.ru. SPIN-код: 2924-1648.

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, главный врач, НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар, Россия). E-mail: kkb0@mail.ru. SPIN-код: 2446-5933.

Попов Арсен Юрьевич, заведующий хирургическим отделением № 1, НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар, Россия). E-mail: aquanavt07@icloud.com.

Лищенко Алексей Николаевич, кандидат медицинских наук, врач-хирург хирургического отделения № 1, НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар, Россия). E-mail: lis_74@mail.ru.

Хачатурьян Николай Вячеславович, врач отделения колопроктологии, НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар, Россия). E-mail: procto_kkb1@mail.ru.

Валякис Денис Анатольевич, ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; врач отделения колопроктологии, НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар, Россия). E-mail: walykis2580@mail.ru

Бодня Максим Вадимович, клинический ординатор кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (г. Краснодар, Россия). E-mail: bodnyamax92@mail.ru.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

CAUSE OF RELAPSE GASTRIC CANCER PATIENTS AFTER RADICAL TREATMENT

A.G. Baryshev^{1,2}, V.A. Porhanov^{1,2}, A.Y. Popov¹, A.N. Lishenko¹,
N.V. Hachaturyan¹, D.A. Valyakis^{1,2}, M.V. Bodnya²

Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russia¹

167, the 1-st May Street, 350087-Krasnodar, Russia. E-mail: a.g.baryshev@mail.ru¹

Kuban State Medical University²

4, Sedina Street, 350063-Krasnodar, Russia²

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignancies and the third most common cause of cancer-related death worldwide. Recent advances in the surgical treatment of gastric cancer are related to the use of extended lymph node dissection (D2), however, tumor characteristics such as tumor size, histological type, degree of differentiation as well as the presence of lymphovascular invasion and lymph node involvement are well known factors that influence long-term treatment outcomes. **The purpose of the study** was to analyze the survival rates in patients, who received curative treatment for locally advanced gastric cancer, depending on the extent of lymph node dissection, and tumor characteristics. **Material and methods.** Using the Kaplan-Meier method and analysis of variance, long-term treatment outcomes were analyzed in 662 patients with gastric cancer, who underwent either limited/standard lymph node dissection (D1) or extended lymph node dissection (D2). **Results.** The overall and 5-year survival rates were found to be significantly higher in patients undergoing a D2 lymph node dissection than in patients who had a D1 dissection, with the median survival time being 32.0 months compared to 46.0 months, respectively. Tumor characteristics, such as, disease stage, regional lymph node metastasis and invasion grade (poorly differentiated tumor) had a greater impact on survival than the extended lymph node dissection. **Conclusion.** Extended lymph node dissection (D2) should be performed routinely in the curative surgical treatment of gastric carcinoma. The beneficial effect from D2 lymph node dissection was observed in gastric cancer patients with different histological characteristics such as the type, grade and depth of tumor invasion. The standardization of surgical procedures and detection of the tumor at an early stage lowered the operative risk in the treatment of gastric cancer.

Key words: stomach cancer, extended lymphadenectomy, survival, tumor histological structure, regional metastasis.

REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136 (5): E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2014. Moscow, 2016; 250 p. [in Russian]
3. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. State of cancer care in Russia in 2012. Moscow, 2013; 232 p. [in Russian]
4. Huang C.M., Lin J.X., Zheng C.H., Li P., Xie J.W., Lin B.J., Lu H.S. Prognostic impact of dissected lymph node count on patients with node-negative gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2009 Aug 21; 15 (31): 3926-30.
5. Hundahl S.A., Wanebo H.J. Changing gastric cancer treatment in the United States and the pursuit of quality. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Aug; 31 (6): 605-15. doi: 10.1016/j.ejso.2005.02.011.
6. Moenig S.P., Luebke T., Baldus S.E., Schroeder W., Bollschweiler E., Schneider P.M., Hoelscher A.H. Feasibility of sentinel node concept in gastric carcinoma: clinicopathological analysis of gastric cancer with solitary lymph node metastasis. *Anticancer Res*. 2005 Mar-Apr; 25 (2B): 1349-52.
7. Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Tuzikov S.A., Pak A.V., Volkov M.Yu., Savel'ev I.N., Frolova I.G. Results of combined operations for locally advanced gastric cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2013; 2: 12-15. [in Russian]
8. Adachi Y., Shiraishi N., Suematsu T., Shiromizu A., Yamaguchi K., Kitano S. Most important lymph node information: in gastric cancer: multivariate prognostic study. *Ann Surg Oncol*. 2000 Aug; 7 (7): 503-7.
9. Nashimoto A., Nakajima T., Furukawa H., Kitamura M., Kinoshita T., Yamamura Y., Sasako M., Kunii Y., Motohashi H., Yamamoto S; Gastric Cancer Surgical Study Group, Japan Clinical Oncology Group. Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, Fluorouracil, and Cytosine arabinoside followed by oral Fluorouracil in serosa-negative gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group 9206-1. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 15; 21 (12): 2282-7. doi: 10.1200/JCO.2003.06.103.
10. Roukos D.H., Paraschou P., Lorenz M. Distal gastric cancer and extensive surgery: a new evaluation method based on the study of the status of residual lymph nodes after limited surgery. *Ann Surg Oncol*. 2000 Dec; 7 (10): 719-26.
11. Davydov M.I., Turkin I.N., Davydov M.M. Encyclopedia of surgery for gastric cancer. M., 2011; 536 p. [in Russian]
12. Turkin I.N., Davydov M.I. What defines the extent of lymphodissection for early gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2013; 2: 12-17. [in Russian]
13. Karachun A.M., Belyaev A.M., Sinenko G.I., Pelipas Yu.A. Extent of lymph node dissection for gastric cancer (Literature review). *Siberian Journal of Oncology*. 2011; 5: 70-78. [in Russian]
14. Chissov V.I., Daryalova S.L. Clinical guidelines. *Oncology. M*. 2009; 213 p. [in Russian]

Received 1.12.16

Accepted 16.01.17

ABOUT THE AUTHORS

Baryshev Alexandr G., MD, DSc, Assistant Professor, Department of Oncology and Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; Deputy Chief Physician, S.V. Ochapovsky Research Institute – Regional Clinical Hospital № 1 (Krasnodar, Russia). E-mail: a.g.baryshev@mail.ru. SPIN-code: 2924-1648.

Porkhanov Vladimir A., MD, DSc, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Chief Physician, S.V. Ochapovsky Research Institute – Regional Clinical Hospital № 1 (Krasnodar, Russia). E-mail: kkb0@mail.ru. SPIN-code: 2446-5933.

Popov Arsen Yu., MD, Head of Surgery Department, S.V. Ochapovsky Research Institute – Regional Clinical Hospital № 1 (Krasnodar, Russia). E-mail: aquanavt07@icloud.com.

Lishchenko Alexey N., MD, PhD, Surgery Department, S.V. Ochapovsky Research Institute – Regional Clinical Hospital № 1 (Krasnodar, Russia). E-mail: lis_74@mail.ru.

Khachaturyan Nikolay V. MD, Physician, Coloproctology Department, S.V. Ochapovsky Research Institute – Regional Clinical Hospital № 1 (Krasnodar, Russia). E-mail: procto_kkb1@mail.ru.

Valyakis Denis A., MD, Lecturer, Department of Department of Oncology and Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; Physician, Coloproctology Department, S.V. Ochapovsky Research Institute – Regional Clinical Hospital № 1 (Krasnodar, Russia). E-mail: walykis2580@mail.ru.

Bodnya Maxim V., MD, Resident, Surgery Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: bodnyamax92@mail.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Рябова А.И., Новиков В.А., Грибова О.В., Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Бобер Е.Е. Адьювантная химиолучевая терапия на фоне локальной гипертермии в комбинированном лечении первичных глиобластом: предварительные результаты. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 32–38.

For citation: Ryabova A.I., Novikov V.A., Gribova O.V., Choinzonov E.L., Startseva Zh.A., Bober E.E. Adjuvant chemoradiotherapy with local hyperthermia in combined treatment of primary glioblastoma: preliminary results. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 32–38.

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НА ФОНЕ ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНЫХ ГЛИОБЛАСТОМ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

А.И. Рябова¹, В.А. Новиков¹, О.В. Грибова¹, Е.Л. Чойнзонов^{1,2},
Ж.А. Старцева¹, Е.Е. Бобер¹

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

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: ranigor@mail.ru¹

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск, Россия²
634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Аннотация

В НИИ онкологии Томского НИМЦ разработана методика проведения химиолучевой терапии на фоне локальной электромагнитной гипертермии в составе комбинированного лечения пациентов с впервые выявленными глиобластомами головного мозга. В соответствии с разработанной методикой комбинированное лечение получили 20 пациентов, которым одновременно с проведением химиолучевой терапии с темозоломидом два раза в неделю выполнялась локальная гипертермия (10 сеансов на курс лечения) на системе для глубокой гипертермии Celsius TCS. Все пациенты перенесли лечение удовлетворительно. При оценке профиля токсичности термoxимиолучевой терапии с темозоломидом была выявлена высокая частота гематологической и неврологической токсичности. Необходимо отметить, что в рандомизированных исследованиях безопасности проведения химиолучевой терапии с темозоломидом неврологической токсичности обнаружено не было. Если более высокая частота гематологической токсичности может быть связана с небольшой выборкой пациентов в исследовании, появление неврологической токсичности, вероятно, отражает большее токсическое воздействие химиопрепарата на головной мозг при проведении локальной гипертермии, однако причин возникновения неврологической токсичности во время курсов адьювантной терапии в настоящий момент мы объяснить не можем. Непосредственные результаты термoxимиолучевой терапии показали объективный ответ в 70 % случаев, однако частота прогрессирования увеличилась в процессе курсов адьювантной химиотерапии. Одногодичная безрецидивная выживаемость составила $53,3 \pm 13,3$ %, медиана до прогрессирования – 10,5 мес. Одногодичная общая выживаемость составила $91,7 \pm 8$ % при медиане наблюдения 9 мес, медиана общей выживаемости не достигнута. Небольшие сроки наблюдения за пациентами в исследовании не позволяют сделать достоверных выводов о влиянии локальной гипертермии на выживаемость пациентов, однако отмечается тенденция к увеличению безрецидивной и общей выживаемости.

Ключевые слова: глиобластома, локальная гипертермия, термoxимиолучевая терапия.

Глиобластома (ГБ) является самой частой и агрессивной первичной опухолью головного мозга. Средняя продолжительность жизни пациентов с этой патологией при интенсивном комбинированном лечении, проведенном согласно современным стандартам, не превышает двух лет [1–3].

Темозоломид (ТМЗ) является первым химиопрепаратом, при применении которого получено значимое увеличение выживаемости больных ГБ.

В 2004 г. в исследовании III фазы, проведенном Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) и Национальным институтом рака Канады (NCIC), получены результаты, указывающие на увеличение выживаемости больных ГБ, которые получали лучевую терапию (ЛТ) с одновременным приемом темозоломида и последующими курсами адьювантной химиотерапии ТМЗ. Медиана выживаемости при применении ЛТ со-

ставила 12,1 мес, при комбинированном лечении с ТМЗ – 14,6 мес. Медиана без прогрессирования 5,0 и 6,9 мес соответственно. Химиолучевая терапия (ХЛТ) с ТМЗ в 2 раза снизила риск прогрессирования по сравнению с монотерапией этим препаратом [4]. На основании этого исследования ХЛТ с темозоломидом стала стандартом первой линии лечения ГБ. Однако, как видно из результатов исследования, улучшение показателей выживаемости было небольшим.

Следующим препаратом, показавшим эффективность при лечении глиобластом, стал бевацизумаб. В рамках клинических исследований эффективность бевацизумаба вначале была оценена при рецидивах ГБ. Проспективные исследования II фазы показали высокую частоту объективного ответа на лечение этой категории больных, а также значительное увеличение времени до прогрессирования. На основании этого FDA в мае 2009 г. одобрила применение бевацизумаба в США для лечения рецидивных ГБ [5]. Последующие исследования показали значительное увеличение общей выживаемости у пациентов с ГБ, получавших антиангиогенную терапию при рецидиве опухоли, медиана общей выживаемости составила от 19,6 до 21,5 мес [3, 6, 7].

Исследование эффективности бевацизумаба при впервые выявленных ГБ в комбинации с ТМЗ и лучевой терапией выполнялось в двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы – RTOG 0825 [8] и AVAglio [2]. Хотя безрецидивная выживаемость у пациентов, получавших бевацизумаб и ХЛТ с ТМЗ, была значимо выше, чем у больных при стандартной ХЛТ с ТМЗ (в исследовании AVAglio – 10,6 и 6,2 мес, в исследовании RTOG 0825 – 10,3 и 7,3 мес), разницы в общей выживаемости (ОВ) не получено (медиана ОВ в исследовании AVAglio составила 16,7 и 16,8 мес, в RTOG0825 – 16,1 и 15,7 мес соответственно).

Таким образом, несмотря на улучшение результатов лечения больных ГБ, показатели выживаемости остаются скромными. Одним из перспективных путей улучшения выживаемости пациентов является преодоление радиорезистентности глиом высокой степени злокачественности. Согласно современной точке зрения, универсальным и наиболее эффективным модификатором радио- и химиотерапии, способным повысить их эффективность в 1,5–2,5 раза, является гипертермия [9, 10]. Согласно существующим стандартам лечения глиобластом головного мозга, гипертермия применяется только в случаях рецидива ГБ, что позволяет увеличить безрецидивную и общую выживаемость [11–13]. Неудовлетворительные результаты комбинированного лечения впервые выявленных глиобластом заставляют искать новые подходы к адъювантной терапии, которые смогут увеличить продолжительность жизни и улучшить прогноз у этих пациентов.

Целью исследования является оценка результатов комбинированного лечения с применением локальной электромагнитной гипертермии у больных с впервые выявленными глиобластомами головного мозга.

Материал и методы

В НИИ онкологии Томского НИМЦ разработана методика проведения химиолучевой терапии на фоне локальной гипертермии (ЛГ) на этапах комбинированного лечения пациентов с впервые выявленными злокачественными глиомами головного мозга. В исследование включены 20 больных с впервые выявленными ГБ, получивших комбинированное лечение с использованием ЛГ. На первом этапе лечения всем пациентам выполнялось удаление опухоли, которое осуществлялось под нейронавигационным контролем с использованием микронейрохирургической техники в пределах визуально не измененного мозгового вещества с учетом физиологической дозованности. Во всех случаях выполнялось гистологическое исследование операционного материала. Для оценки объема проведенного оперативного вмешательства в послеоперационном периоде выполнялась МРТ головного мозга на аппарате «Siemens Essenza» (Siemens) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла с внутривенным контрастированием гадолинием (Gadovist, Bayer Schering Pharma AG).

До начала химиолучевой терапии и после ее завершения пациентам проводилась оценка неврологического статуса, а также функционального статуса по шкале Карновского. Характер и степень выраженности острых лучевых реакций оценивались по шкале RTOG/EORTC (1995 г.), степень токсичности термохимиолучевой терапии – согласно критериям ВОЗ по шкале CTC-NCIC.

Локальная гипертермия проводилась 2 раза в неделю (10 сеансов на курс лечения) на системе для глубокой гипертермии Celsius TCS, в которой используются электромагнитные волны с частотой 13,56 МГц для передачи энергии по принципу емкостного сопряжения. Площадь нагревания превышала наибольший диаметр опухоли не менее чем на 3 см при поверхностном расположении и увеличивалась пропорционально глубине ее залегания. Нагревание производилось постепенно, путем повышения мощности и продолжительности сеанса ЛГ, ориентируясь на переносимость процедуры пациентом. Длительность сеанса составила от 20 до 60 мин (с шестого сеанса), поглощенная мощность в течение одного сеанса – от 18 кДж до 347 кДж. В дни проведения ЛГ интервал между сеансом гипертермии и лучевой терапией составлял 20–40 мин.

Лучевая терапия проводилась на аппарате Theratron Equinox 1,25 МэВ в стандартном режиме фракционирования дозы (РОД 2,0 Гр, кратность 5 раз в неделю), с курсовой дозой – 60 Гр. В качестве

сопутствующей химиотерапии у пациентов с глиобластомами применялся темозоломид (Тезалом, ЗАО Вектор-Медика, Россия и Темомид, Novalek Pharmaceutical, Pvt. Ltd., Индия) в дозе 200 мг/м² ежедневно в течение 5 дней каждого 28-дневного цикла. После завершения курса термохимиолучевой терапии (ТХЛТ) пациенты получали 4 курса адъювантной химиотерапии по той же схеме в условиях онкологического диспансера по месту жительства.

Для оценки непосредственной эффективности термохимиолучевой терапии использовались критерии оценки ответа в нейроонкологии (RANO) [14], применяющиеся при оценке ответа глиом высокой степени злокачественности на терапию первой линии. В порядке динамического наблюдения в течение года пациентам выполнялась МРТ головного мозга с контрастированием каждые 3 мес, затем каждые 6 мес, а также в случаях возникновения (или нарастания) неврологической симптоматики. Для статистического анализа полученных данных применялись стандартные методы медико-биологической статистики с использованием пакета программ «Statistica for Windows» (версия 10.0).

Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Результаты и обсуждение

При оценке объема оперативного вмешательства по данным МРТ головного мозга парциальная резекция была выполнена у 16 (80,0 %) пациентов, тотальная резекция – у 4 (20,0 %) больных. Случаев, когда объем оперативного вмешательства ограничивался биопсией опухоли, в нашем исследовании не было.

Временной период между операцией и началом ТХЛТ составил от 2,7 до 25,6 нед, в среднем – $7,2 \pm 3,4$ нед. При этом у 3 (15,0 %) пациентов на момент начала термохимиолучевой терапии был зарегистрирован продолженный рост опухоли – в сроки от 5,3 до 25,6 нед. При оценке активности пациентов по шкале Карновского на момент поступления этот показатель составил от 40 до 90 %, при этом низкий уровень активности был обусловлен неврологическим дефицитом (пирамидные расстройства).

Термохимиолучевую терапию все пациенты перенесли удовлетворительно. При оценке уровня активности по шкале Карновского до и после курса ТХЛТ выявлено, что в большинстве случаев – у 14 (70,0 %) пациентов – уровень активности не изменился. У 4 (20,0 %) больных с низким уровнем активности после хирургического лечения, равным 40 %, в процессе ТХЛТ этот показатель увеличился до 60 %, что было обусловлено регрессией очаговой неврологической симптоматики. Стойкое

нарастание очаговой симптоматики, не купирующееся противоопухолевой терапией, отмечалось у 2 (10,0 %) больных. В одном случае диагностировано прогрессирование процесса, в другом – это произошло за счет токсической реакции со стороны центральной нервной системы без признаков прогрессирования опухоли.

Во время курса ТХЛТ в 5 (25,0 %) случаях наблюдалась неврологическая токсичность в виде головокружения I степени (n=1), бессонницы I–II степени (n=3), нарастания афатических расстройств II степени (n=1), всем пациентам проводилась симптоматическая терапия с эффектом. Гематологическая токсичность наблюдалась в 7 (35,0 %) случаях, в том числе I степени – у 3, II степени – у 2, IV степени – у 2 пациентов. При гематологической токсичности IV степени проводилась коррекция показателей крови и редукция дозы последующего курса химиотерапии. Гастроинтестинальная токсичность в виде снижения аппетита и тошноты II степени наблюдалась в 2 случаях. Ни в одном случае не потребовалось прекращения ТХЛТ в связи с явлениями токсичности.

В течение 1-го мес после завершения ТХЛТ у 2 (10,0 %) больных возникли тяжелые инфекции (пневмония), в обоих случаях пациенты во время термохимиолучевого лечения постоянно получали дексаметазон в дозе 16 мг/сут с противоопухолевой целью. В ходе последующих курсов химиотерапии ТМЗ у 2 (10,0 %) пациентов отмечалась неврологическая токсичность III и IV степени соответственно, в виде нарастания пирамидной недостаточности и изменения личности. Побочные неврологические реакции III степени, возникшие во время 6-го курса ХТ, были купированы симптоматической терапией, что не потребовало изменения тактики лечения. Неврологическая токсичность IV степени (гемиплегия) была зарегистрирована у пациента во время 3-го курса химиотерапии ТМЗ, в связи с чем ХТ была отменена (эффект ТХЛТ расценивался как полная регрессия).

При сравнении профиля токсичности ТХЛТ в представленном исследовании с частотой побочных эффектов ХЛТ, описанных в работе R. Stupp et al. [15], установлено, что у наших пациентов не отмечалось тяжелых эметогенных реакций, однако чаще регистрировалась гематологическая токсичность. Кроме того, нами была зафиксирована высокая частота неврологической токсичности, которой не отмечено при исследовании безопасности проведения одновременной ХЛТ с темозоломидом. Низкий профиль гастроинтестинальной токсичности в нашем исследовании, по-видимому, был обусловлен профилактическим назначением антиэметиков (ондансетрон) за 30 мин до приема темозоломида. В свою очередь, более высокая частота тяжелых гематологических реакций может быть связана как с небольшой выборкой пациентов, так и с использованием дженериков Темодала, профиль

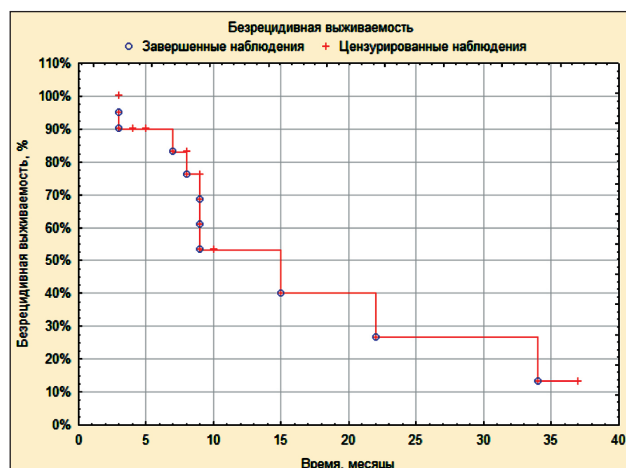


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных с глиобластомами, которые получили комбинированное лечение с применением термохимиолучевой терапии

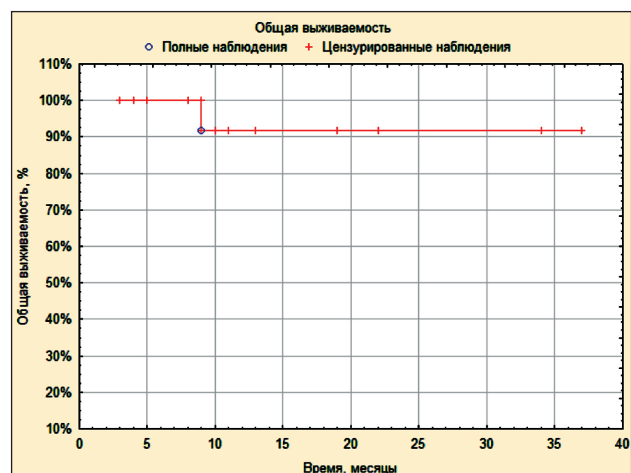


Рис. 2. Общая выживаемость больных с глиобластомами, которые получили комбинированное лечение с применением термохимиолучевой терапии

токсичности которых не изучался в рандомизированных исследованиях. Явления неврологической токсичности у пациентов, получающих ТХЛТ, могут отражать побочное воздействие химиопрепарата на головной мозг при проведении локальной гипертермии, однако причин возникновения побочных неврологических эффектов во время адъювантной терапии мы пока объяснить не можем. Более высокая частота тяжелых инфекций в нашем исследовании может быть связана с небольшой выборкой пациентов, а также длительным приемом глюкокортикоидов.

Острые лучевые реакции кожи в виде аллопеции в зоне полей облучения наблюдались у всех больных, в одном случае наблюдалась лучевая реакция II степени. У одного пациента отмечено осложнение в виде ограниченного термического ожога кожи II степени (в зоне воздействия активного электрода), лечение проводилось консервативно, прерывания или прекращения курса лечения не потребовалось. Частота термических осложнений в исследовании не превышает показателей, указанных производителем (Celsius42+, GmbH (Германия)).

При оценке непосредственной эффективности ТХЛТ полная регрессия зарегистрирована у 4 (20,0 %), частичная регрессия – в 10 (50,0 %), стабилизация – в 4 (20,0 %), прогрессирование процесса – в 2 (10,0 %) случаях. При этом в одном случае прогрессирование процесса диагностировано во время проведения курса химиолучевой лечения на фоне локальной гипертермии (на дозе ЛТ – 42 Гр, 7 сеансов локальной гипертермии), в другом случае выявлено без признаков нарастания неврологического дефицита через 1 мес после завершения ТХЛТ при контрольной МРТ головного мозга.

Полностью завершили курс комбинированного лечения 15 пациентов, у 4 больных продолжаются курсы ХТ ТМЗ, один пациент выбыл из-под на-

блюдения после завершения ТХЛТ. При оценке эффекта комбинированного лечения полная регрессия диагностирована у 5 (33,3 %), частичная регрессия – у 3 (20,0 %), стабилизация процесса – у 1 (6,7 %) больного, чаще, чем после завершения ТХЛТ, отмечалось прогрессирование процесса – в 6 (40,0 %) случаях.

Сроки наблюдения за больными составили от 3 до 37 мес, медиана наблюдения – 9 мес. Время до прогрессирования процесса варьировало от 3 до 34 мес. Одногодичная безрецидивная выживаемость составила $53,3 \pm 13,3$ % (рис. 1), медиана до прогрессирования – 10,5 мес. За период наблюдения умер 1 пациент через 9 мес, у которого наблюдалось прогрессирование процесса во время ТХЛТ, 2 больных выбыли из-под наблюдения в сроки 3 и 8 мес после начала лечения. Одногодичная общая выживаемость составила $91,7 \pm 8$ % (рис. 2), медиана общей выживаемости не достигнута. Несмотря на высокий показатель одногодичной общей выживаемости, достоверно оценить ее невозможно, вследствие небольшой медианы наблюдения за пациентами.

Заключение

На основании полученных предварительных результатов можно сделать вывод, что применение локальной гипертермии с химиолучевой терапией не ухудшает переносимость комбинированного лечения у больных с впервые выявленными ГБ. Наличие неврологической токсичности может быть связано с токсическим воздействием ТМЗ на головной мозг при проведении локальной гипертермии, но причин возникновения неврологической токсичности во время курсов адъювантной терапии пока объяснить не удастся. Непосредственные результаты ТХЛТ и полного курса комбинированного лечения показали высокую частоту объективного ответа, однако частота прогрессирования

увеличилась в процессе проведения адъювантной химиотерапии. Небольшие сроки наблюдения за пациентами не позволяют сделать окончательных выводов о влиянии локальной гипертермии на

отдаленные результаты лечения, тем не менее отмечается тенденция к увеличению показателей безрецидивной и общей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Preusser M., de Ribaupierre S., Wöhler A., Erridge S.C., Hegi M., Weller M., Stupp R. Current concepts and management of glioblastoma. *Ann Neurol*. 2011 Jul; 70 (1): 9–21. doi: 10.1002/ana.22425.
2. Chinot O.L., Wick W., Mason W., Henriksson R., Saran F., Nishikawa R., Carpentier A.F., Hoang-Xuan K., Kavan P., Cernea D., Brandes A.A., Hilton M., Abrey L., Cloughesy T. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014 Feb 20; 370 (8): 709–22. doi: 10.1056/NEJMoa1308345.
3. Кобяков Г.Л., Смолин А.В., Бекяшев А.Х., Абсаямова О.В., Кобякова Е.А., Поддубский А.А., Иноземцева М.В. Лечение рецидива глиобластомы: есть ли успехи? Опухоли головы и шеи. 2014; 3: 12–20.
4. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., van den Bent M.J., Taphoorn M.J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Allgeier A., Fisher B., Belanger K., Hau P., Brandes A.A., Gijtenbeek J., Marosi C., Vecht C.J., Mokhtari K., Wesseling P., Villa S., Eisenhauer E., Gorlia T., Weller M., Lacombe D., Cairncross J.G., Mirimanoff R.O.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009 May; 10 (5): 459–66. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.
5. Yu Z., Zhao G., Zhang Z., Li Y., Chen Y., Wang N., Zhao Z., Xie G. Efficacy and safety of bevacizumab for the treatment of glioblastoma. *Exp Ther Med*. 2016 Feb; 11 (2): 371–380. doi: 10.3892/etm.2015.2947
6. Lai A., Tran A., Nghiemphu P.L., Pope W.B., Solis O.E., Selch M., Filka E., Yong W.H., Mischel P.S., Liau L.M., Phuphanich S., Black K., Peak S., Green R.M., Spier C.E., Kolevska T., Polikoff J., Fehrenbacher L., Elashoff R., Cloughesy T. Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 10; 29 (2): 142–8. doi: 10.1200/JCO.2010.30.2729.
7. Ruiz-Sánchez D., Calero M.A., Sastre-Heres A.J., García M.T., Hernandez M.A., Martínez F.M., Peña-Díaz J. Effectiveness of the bevacizumab-irinotecan regimen in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme: Comparison with other secondline treatments without this regimen. *Oncol Lett*. 2012 Nov; 4 (5): 1114–1118. doi: 10.3892/ol.2012.861.
8. Gilbert M.R., Dignam J.J., Armstrong T.S., Wefel J.S., Blumenthal D.T., Vogelbaum M.A., Colman H., Chakravarti A., Pugh S., Won M., Jeraj R., Brown P.D., Jaeckle K.A., Schiff D., Stieber V.W., Brachman D.G., Werner-Wasik M., Tremont-Lukats I.W., Sulman E.P., Aldape K.D., Curran W.J. Jr., Mehta M.P. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014 Feb 20; 370 (8): 699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1308573.
9. Чойнзонов Е.Л., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Рябова А.И., Новиков В.А., Мусабаева Л.И., Полежаева И.С. Современный подход к химиолучевой терапии злокачественных глиом головного мозга. Бюллетень сибирской медицины. 2014; 13 (3): 119–125.
10. Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Мухамедов М.Р., Стивакова И.О., Черемисина О.В., Грибова О.В., Кульбакин Д.Е., Суркова П.В. Локальная гипертермия в комбинированном лечении рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2014; 5: 5–9.
11. Maier-Hauff K., Ulrich F., Nestler D., Niehoff H., Wust P., Thiesen B., Orawa H., Budach V., Jordan A. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2011 Jun; 103 (2): 317–24. doi: 10.1007/s11060-010-0389-0.
12. Sun J., Guo M., Pang H., Qi J., Zhang J., Ge Y. Treatment of malignant glioma using hyperthermia. *Neural Regen Res*. 2013 Oct 15; 8 (29): 2775–82. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.29.009.
13. Szasz A., Iluri N., Szasz O. Local Hyperthermia in Oncology – To Choose or not to Choose? Hyperthermia. *Winchester. InTech*. 2013; 1–82. doi: 10.5772/52208.
14. Wen P.Y., Norden A.D., Drappatz J., Quant E. Response assessment challenges in clinical trials of gliomas. *Curr Oncol Rep*. 2010 Jan; 12 (1): 68–75. doi: 10.1007/s11912-009-0078-3.
15. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., Weller M., Fisher B., Taphoorn M.J., Belanger K., Brandes A.A., Marosi C., Bogdahn U., Curschmann J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Gorlia T., Allgeier A., Lacombe D., Cairncross J.G., Eisenhauer E., Mirimanoff R.O.; European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10; 352 (10): 987–96.

Поступила 21.10.16
Принята в печать 16.01.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рябова Анастасия Игоревна, младший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: ranigor@mail.ru. SPIN-код: 3128-2940.

Новиков Валерий Александрович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: novikov@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9350-3617.

Грибова Ольга Вячеславовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения радиологии, Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: gribova79@mail.ru. SPIN-код: 1405-1669.

Чойнзонов Евгений Лхаматирович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия); заведующий кафедрой онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 2240-8730.

Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделением радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-код: 8121-0310.

Бобер Екатерина Евгеньевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: katerina.tomsk85@mail.ru. SPIN-код: 1600-6450.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ADJUVANT CHEMORADIOOTHERAPY WITH LOCAL HYPERTHERMIA IN COMBINED TREATMENT OF PRIMARY GLIOBLASTOMA: PRELIMINARY RESULTS

A.I. Ryabova¹, V.A. Novikov¹, O.V. Gribova¹, E.L. Choinzonov^{1,2},
Zh.A. Startseva¹, E.E. Bober¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk¹
5, Kooperatyvny street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: ranigor@mail.ru¹
Siberian State Medical University, Tomsk²,
2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia²

Abstract

A new technique of concurrent chemoradiotherapy and local electromagnetic hyperthermia for treatment of patients with newly diagnosed glioblastoma was developed at the Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center. A total of 20 patients with glioblastoma received concurrent chemoradiotherapy with temozolamide and local hyperthermia. Local hyperthermia was performed using the Celsius TCS device, 2 times a week (8–10 sessions). All patients tolerated the treatment well. The most common toxicity profile of concurrent thermochemoradiotherapy with temozolamide was hematological and neurological. It should be noted that no neurological toxicity was found in randomized trials of chemoradiotherapy with temodal. If the predominant hematologic toxicity might be associated with a small sample of patients in the study, the neurologic toxicity was likely to be related with greater toxic effects of chemotherapy on the brain during local hyperthermia, however, the causes of neurological toxicity during adjuvant chemotherapy courses at the moment we can not explain. Short-term results of concurrent thermochemoradiotherapy demonstrated the objective response rate of 70 %, however, adjuvant chemotherapy produced an increase in the incidence of disease progression during adjuvant chemotherapy. One-year recurrence-free survival rate was 53.3 ± 13.3 %, with a median time to progression of 10.5 months. One-year overall survival rate was 91.7 ± 8 % at a median follow-up time of 9 months. The median overall survival was not reached. A short follow-up time did not allow us to make conclusions about the impact of local hyperthermia on the treatment outcomes. However, there was a tendency towards increase in recurrence-free and overall survivals in patients with newly diagnosed glioblastoma.

Key words: glioblastoma, local hyperthermia, thermochemoradiotherapy.

REFERENCES

1. Preusser M., de Ribaupierre S., Wöhrer A., Erridge S.C., Hegi M., Weller M., Stupp R. Current concepts and management of glioblastoma. *Ann Neurol.* 2011 Jul; 70 (1): 9–21. doi: 10.1002/ana.22425.
2. Chinot O.L., Wick W., Mason W., Henriksson R., Saran F., Nishikawa R., Carpentier A.F., Hoang-Xuan K., Kavan P., Cernea D., Brandes A.A., Hilton M., Abrey L., Cloughesy T. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolamide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20; 370 (8): 709–22. doi: 10.1056/NEJMoa1308345.
3. Kobyakov G.L., Smolin A.V., Bekyashev A.Kh., Absalyamova O.V., Kobyakova E.A., Poddubsky A.A., Inozemtseva M.V. Treatment for recurrent glioblastoma: are there successes? *Tumors of head and neck.* 2014; 3: 12–20 [in Russian]
4. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., van den Bent M.J., Taphoorn M.J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Allgeier A., Fisher B., Belanger K., Hau P., Brandes A.A., Gijtenbeek J., Marosi C., Vecht C.J., Mokhtari K., Wesseling P., Villa S., Eisenhauer E., Gorlia T., Weller M., Lacombe D., Cairncross J.G., Mirimanoff R.O.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolamide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009 May; 10 (5): 459–66. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.
5. Yu Z., Zhao G., Zhang Z., Li Y., Chen Y., Wang N., Zhao Z., Xie G. Efficacy and safety of bevacizumab for the treatment of glioblastoma. *Exp Ther Med.* 2016 Feb; 11 (2): 371–380.
6. Lai A., Tran A., Nghiemphu P.L., Pope W.B., Solis O.E., Selch M., Filka E., Yong W.H., Mischel P.S., Liau L.M., Phuphanich S., Black K., Peak S., Green R.M., Spier C.E., Kolevska T., Polikoff J., Fehrenbacher L., Elashoff R., Cloughesy T. Phase II study of bevacizumab plus temozolamide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 10; 29 (2): 142–8. doi: 10.1200/JCO.2010.30.2729.
7. Ruiz-Sánchez D., Calero M.A., Sastre-Heres A.J., García M.T., Hernandez M.A., Martinez F.M., Peña-Díaz J. Effectiveness of the bevacizumab-irinotecan regimen in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme: Comparison with other secondline treatments without this regimen. *Oncol Lett.* 2012 Nov; 4 (5): 1114–1118.
8. Gilbert M.R., Dignam J.J., Armstrong T.S., Wefel J.S., Blumenthal D.T., Vogelbaum M.A., Colman H., Chakravarti A., Pugh S., Won M., Jeraj R., Brown P.D., Jaeckle K.A., Schiff D., Stieber V.W., Brachman D.G., Werner-Wasik M., Tremont-Lukats I.W., Sulman E.P., Aldape K.D., Curran W.J. Jr., Mehta M.P. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20; 370 (8): 699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1308573.
9. Choinzonov E.L., Gribova O.V., Startseva Zh.A., Ryabova A.I., Novikov V.A., Musabayeva L.I., Polezhayeva I.S. Current approaches to chemoradiotherapy for malignant gliomas. *Bulletin of the Siberian medicine.* 2014; 13 (3): 119–125 [in Russian]
10. Choinzonov E.L., Startseva Zh.A., Mukhamedov M.R., Spivakova I.O., Cheremisina O.V., Gribova O.V., Kulbakin D.E., Surkova P.V. Local hyperthermia in combined modality treatment of laryngeal and laryngopharyngeal cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2014; 5: 5–9. [in Russian]
11. Maier-Hauff K., Ulrich F., Nestler D., Niehoff H., Wust P., Thiesen B., Orawa H., Budach V., Jordan A. Efficacy and safety of intratumoral radiotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2011 Jun; 103 (2): 317–24. doi: 10.1007/s11060-010-0389-0.
12. Sun J., Guo M., Pang H., Qi J., Zhang J., Ge Y. Treatment of malignant glioma using hyperthermia. *Neural Regen Res.* 2013 Oct 15; 8 (29): 2775–82. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.29.009.
13. Szasz A., Iluri N., Szasz O. Local Hyperthermia in Oncology – To Choose or not to Choose? *Hyperthermia.* Winchester. InTech. 2013; 1–82. doi: 10.5772/52208.

14. Wen P.Y., Norden A.D., Drappatz J., Quant E. Response assessment challenges in clinical trials of gliomas. *Curr Oncol Rep.* 2010 Jan; 12 (1): 68–75. doi: 10.1007/s11912-009-0078-3.

15. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., Weller M., Fisher B., Taphoorn M.J., Belanger K., Brandes A.A., Marosi C., Bogdahn U., Curschmann J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Gorlia T., Allgeier A., Lacombe D.,

Cairncross J.G., Eisenhauer E., Mirimanoff R.O.; *European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10; 352 (10): 987–96.

Received 21.10.16

Accepted 16.01.17

ABOUT THE AUTHORS

Ryabova Anastasiya I., MD, Junior Researcher, Head and Neck Cancer Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: ranigor@mail.ru. SPIN-code: 3128-2940.

Novikov Valery A., MD, DSc, Leading Researcher, Head and Neck Cancer Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: novikov@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9350-3617.

Gribova Olga V., MD, PhD, Researcher, Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: gribova79@mail.ru. SPIN-code: 1405-1669.

Choyznzonov Evgeny L., MD, DSc, Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Director of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Oncology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 2240-8730.

Startseva Zhanna A., MD, DSc, Head of the Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-code: 8121-0310.

Bober Ekaterina E., MD, PhD, Researcher, Department of Diagnostic Imaging, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: katerina.tomsk85@mail.ru. SPIN-code: 1600-6450.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: *Косых Н.Э., Еременко А.В., Савин С.З.* Оценка факторов прогноза у больных с диссеминированным раком предстательной железы с учетом объема метастатического поражения скелета. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16(1): 39–44.

For citation: *Kosykh N.E., Eremenko A.V., Savin S.Z.* Assessment of prognostic factors considering the volume of skeletal metastasis in patients with disseminated prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16(1): 39–44.

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ С ДИССЕМНИРОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С УЧЕТОМ ОБЪЕМА МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СКЕЛЕТА

Н.Э. Косых¹, А.В. Еременко², С.З. Савин¹

Федеральное бюджетное государственное учреждение науки «Вычислительный центр ДВО РАН»,
г. Хабаровск, Россия¹

680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Ким Ю Чена, 65, e-mail: admvc@ccfebras.ru¹

Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевой клинический центр
онкологии Министерства здравоохранения

Хабаровского края», г. Хабаровск, Россия²

680042, Россия, г. Хабаровск, Воронежское шоссе, 164²

Аннотация

Цель исследования – изучение взаимосвязей факторов прогноза (возраст, степень дифференцировки опухоли по Глиссону, простатспецифический антиген, объем предстательной железы, сывороточный тестостерон) у больных с диссеминированным раком предстательной железы (ДРПЖ) с объемом поражения скелета, выраженного в костном метастатическом индексе (КМИ). **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 158 пациентов с впервые выявленным ДРПЖ, проходивших лечение на базе Хабаровского краевого клинического центра онкологии в период с 2003 по 2013 г. Костные метастазы были у всех пациентов. Объем поражения скелета рассчитан с применением системы автоматизированной компьютерной диагностики, разработанной в ВЦ ДВО РАН, основанной на принципах распознавания изображений, обладающей функциями экспертного анализа и адаптированной к среде MATLAB. **Результаты.** Выборка пациентов была распределена на четыре группы: 1 – КМИ до 1 %, Глиссон – до 5 баллов; 2 – КМИ до 1 %, Глиссон – более 5 баллов; 3 – КМИ более 1 %, Глиссон – до 5 баллов; 4 – КМИ более 1 %, Глиссон – более 5 баллов. Медиана выживаемости первой группы составила 48 мес, второй – 36,5 мес, третьей – 33 мес, четвертой – 20 мес. Различия выживаемости между первой и третьей, второй и четвертой группами достоверны по Гехана – Вилкоксона и лог-ранговому критериям. Обе сравниваемые пары различаются по критерию дифференцировки опухоли по Глиссону. Комбинация других факторов прогноза (возраст, простатспецифический антиген, объем предстательной железы, сывороточный тестостерон) с объемом поражения скелета показала преобладающее влияние на выживаемость больных фактора КМИ. **Выводы.** При прогнозировании выживаемости у больных с ДРПЖ оценка нескольких факторов прогноза позволяет выделять группы с наихудшим прогнозом. Костный метастатический индекс и степень дифференцировки опухоли являются независимыми друг от друга предикторами высокого риска смерти у больных с ДРПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, факторы прогноза, костный метастатический индекс, выживаемость.

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает четвертое место среди онкологических заболеваний на евразийском пространстве [1]. Болезнь характерна для мужчин в возрасте старше 60 лет, хотя может встречаться и в более молодом возрасте. При диссеминированном РПЖ в 65–75 % случаев наблюдается поражение костей скелета [2].

Планарная остеосцинтиграфия является одним из ведущих методов в диагностике костных мета-

стазов [3]. Объем поражения скелета, в том числе абсолютное число костных метастазов, является важным фактором риска смерти при диссеминированном раке предстательной железы [1]. Медиана выживаемости данной категории пациентов может достигать 53 мес [4].

В зарубежной литературе описано несколько показателей, отражающих объем поражения скелета при ДРПЖ по данным планарной остеосцинти-

графии [1, 3, 5–7]. Наиболее известен показатель BSI (bone scan index, «индекс костного сканирования») – количественный показатель вовлеченности скелета в опухолевый процесс [7]. В отечественной литературе чаще всего используется термин «костный метастатический индекс», отражающий объем метастатического поражения скелета [8, 9], который рассчитывается с использованием систем автоматизированной компьютерной диагностики (САКД) скелетных метастазов по данным планарной сцинтиграфии с применением САД-анализа (компьютерной автоматизированной диагностики – КАД), что значительно упрощает расчёты и, в отличие от зарубежного аналога, минимизирует субъективный фактор [10].

Влияние ведущих факторов прогноза (уровня ПСА, морфологии опухоли) на риск прогрессирования заболевания при РПЖ после радикальной терапии известно и определено [1, 5, 6]. Вместе с тем не до конца изучен вопрос влияния всех вышеуказанных прогностических факторов на особенности течения диссеминированных форм РПЖ и вероятность смерти при данном заболевании [5].

Возникает вопрос: как влияют на прогностическую значимость объема поражения скелета другие факторы, которые и сами по себе в той или иной степени определяют риск смерти пациентов при диссеминации рака? В качестве таковых нами были рассмотрены дифференцировка опухоли по шкале Глисона (Gleason Score), уровень ПСА, возраст, объем предстательной железы и уровень тестостерона крови [10].

Материал и методы

В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 158 пациентов, проходивших лечение на базе Хабаровского краевого клинического центра онкологии в период с 2003 по 2013 г., у которых имел место впервые выявленный диссеминированный рак предстательной железы. Костные метастазы имелись у всех 158 пациентов, при этом у 8 (5,1 %) пациентов дополнительно имелись метастазы в легкие, у 1 (0,6 %) больного – метастазы в печень.

Всем пациентам была выполнена планарная остеосцинтиграфия на двухдетекторной гамма-камере Infinia-Hawkeye производства фирмы General Electrics с применением радиофармпрепарата (РФП) пирфотех-^{99m}Tc. Анализ сцинтиграфических изображений производился с применением КАД-системы, основанной на принципах распознавания изображений, обладающей функциями экспертного анализа и адаптированной к среде MATLAB [1, 13]. С помощью данной программы [9, 12] был рассчитан костно-метастатический индекс у исследуемых по формуле

$$\text{КМИ} = \frac{(S_{\text{скел (ant)}} + S_{\text{скел (post)}})}{(\sum S_{\text{пат (ant)}} + \sum S_{\text{пат (post)}})} \times 100 \%,$$

где $S_{\text{пат}}$ – площадь патологических очагов гиперфиксации РФП передних (ant) и задних (post) сцинтиграмм, $S_{\text{скел}}$ – площадь скелета передних (ant) и задних (post) сцинтиграмм.

Простат-специфический антиген определялся методом радиоиммунного анализа (анализатор «Strateg», Австрия). Уровень сывороточного тестостерона определялся методом автоматизированного усиленного хемолюминисцентного анализа (анализатор «Vitros Eci», США). Каждый исследуемый признак по своему значению условно разделялся на «большой» и «малый» (табл. 1).

Анализируемая выборка пациентов с ДРПЖ разделялась на четыре группы по следующему алгоритму: проводилось формирование групп больных по принципу «малые» значения КМИ – «малые» значения ДП (1-я группа); «малые» значения КМИ – «большие» значения ДП (2-я группа); «большие» значения КМИ – «малые» значения ДП (3-я группа); «большие» значения КМИ – «большие» значения ДП (4-я группа). В этих группах проводилось изучение выживаемости больных методом Каплан – Майера. Различия эмпирических функций выживаемости для изучаемых групп больных оценивались путем расчета Гехана – Вилкоксона и лог-рангового критериев. Все расчеты проведены с помощью статистических пакетов Matlab 6.0 и Statistica 7.0 [11, 13].

Таблица 1

Значения признаков, маркирующих факторы риска смерти у больных диссеминированным раком предстательной железы

Признаки	Значения признаков	
	Малые	Большие
Костный метастатический индекс	До 1 %	Более 1 %
Возраст	До 70 лет	Старше 70 лет
Дифференцировка первичной опухоли по Глисонау	До 5 баллов	Свыше 5 баллов
Уровень общего ПСА крови	До 25 нг/мл	Более 25 нг/мл
Объем предстательной железы	До 50 см ³	Более 50 см ³
Уровень тестостерона крови	Менее 5 нмоль/л	Более 5 нмоль/л

Результаты и обсуждение

Принцип формирования групп состоял в том, что 1-я и 3-я, 2-я и 4-я группы различались по уровням КМИ, а 1-я и 2-я, 3-я и 4-я группы – по значениям дополнительных признаков. В соответствии с вышеуказанным принципом нами было изучено взаимоотношение таких факторов риска смерти при ДРПЖ, как объем метастатического поражения скелета и дифференцировка опухоли по Глиссону. Выборка пациентов была распределена на четыре группы: 1 – КМИ до 1 %, Глисон до 5 баллов; 2 – КМИ до 1 %, Глисон более 5 баллов; 3 – КМИ более 1 %, Глисон до 5 баллов; 4 – КМИ более 1 %, Глисон – более 5 баллов. Медиана выживаемости первой группы составила 48 мес, второй – 36,5 мес, третьей – 33 мес, четвертой – 20 мес (рис. 1). Показатели выживаемости между 1-й и 3-й, 2-й и 4-й группами значимо различаются по критериям Гехана – Вилкоксона и лог-ранговому (табл. 2). Обе сравниваемые пары различаются по критерию дифференцировки опухоли по Глиссону. Это свидетельствует о влиянии фактора дифференцировки опухоли на выживаемость больных с ДРПЖ.

Аналогично были изучены различия выживаемости больных с ДРПЖ с учетом различных показателей КМИ и уровнями ПСА. Согласно вышеуказанному принципу были сформированы четыре группы: первая – КМИ до 1 %, ПСА до 25 нг/мл; вторая – КМИ до 1 %, ПСА более 25 нг/мл;

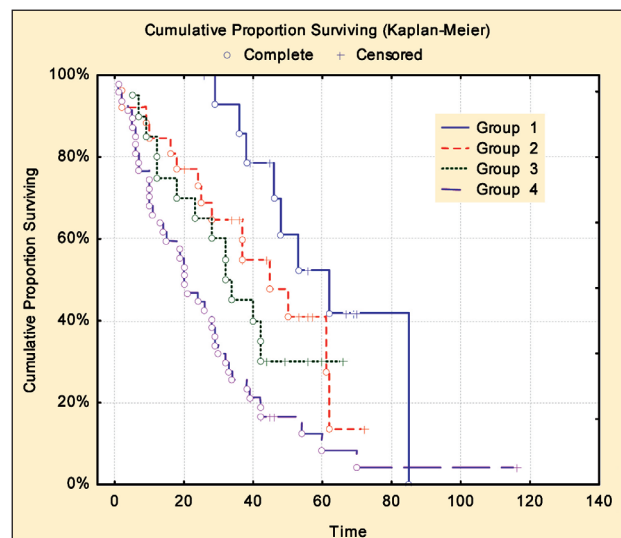


Рис. 1. Оценка по методу Каплан – Майера выживаемости больных с диссеминированным раком предстательной железы в зависимости от уровня костного метастатического индекса и дифференцировки опухоли по Глиссону (группа 1 – КМИ до 1 %, Глисон – до 5 баллов; группа 2 – КМИ до 1 %, Глисон – более 5 баллов; группа 3 – КМИ более 1 %, Глисон – до 5 баллов; группа 4 – КМИ более 1 %, Глисон – более 5 баллов)

Таблица 2

Сравнение по критериям Гехана – Вилкоксона и лог-рангов эмпирических кривых выживаемости больных с диссеминированным раком предстательной железы в зависимости от объема метастатического поражения скелета и дифференцировки опухоли по Глиссону

Группы больных	Критерии сравнения	Группы больных		
		2	3	4
1	Гехана – Вилкоксона	0,04	0,01	0,00002
	Лог-ранговый	0,1	0,04	0,00004
2	Гехана – Вилкоксона	–	0,5	0,004
	Лог-ранговый	–	0,09	0,008
3	Гехана – Вилкоксона	–	–	0,15
	Лог-ранговый	–	–	0,04

Таблица 3

Сравнение по критериям Гехана – Вилкоксона и лог-рангов эмпирических кривых выживаемости больных с диссеминированным раком предстательной железы в зависимости от объема метастатического поражения скелета и уровнями ПСА

Группы больных	Критерии сравнения	Группы больных		
		2	3	4
1	Гехана – Вилкоксона	0,09	0,07	0,002
	Лог-ранговый	0,15	0,087	0,0001
2	Гехана – Вилкоксона	–	0,2	0,0005
	Лог-ранговый	–	0,35	0,0006
3	Гехана – Вилкоксона	–	–	0,21
	Лог-ранговый	–	–	0,096

третья – КМИ более 1 %, ПСА до 25 нг/мл; четвертая – КМИ более 1 %, ПСА более 25 нг/мл. Медиана выживаемости первой группы составила 45 мес, второй – 37 мес, третьей – 33 мес, четвертой – 24 мес (табл. 3). Статистически значимые различия в выживаемости наблюдаются между кривыми выживаемости первой группы с одной стороны, и 3-й и 4-й групп, с другой стороны. Кроме того, существенные различия заметны между кривыми выживаемости 2-й и 4-й групп. Различий в выживаемости между 1-й и 2-й, а также 3-й и 4-й группами не зафиксировано.

Аналогичным образом было рассмотрено совместное влияние на выживаемость больных факторов объема метастатического поражения скелета и возраста. Сформированы 4 группы больных, в которых рассчитаны показатели медианы и средней выживаемости: первая группа – КМИ до 1 %, возраст до 70 лет; вторая – КМИ до 1 %, возраст более 70 лет; третья – КМИ более 1 %, возраст до 70 лет; четвертая – КМИ более 1 %, возраст более 70 лет. Медиана выживаемости первой группы составила 39 мес, второй – 38 мес, третьей – 28 мес, четвертой – 24 мес.

В зависимости от уровней КМИ и объема предстательной железы (ОПЖ) пациенты были разделены на четыре группы, для которых рассчитаны значения медианы и средней выживаемости: первая – КМИ до 1 %, ОПЖ до 50 см³; вторая – КМИ до 1 %, ОПЖ более 50 см³; третья – КМИ более 1 %, ОПЖ до 50 см³; четвертая – КМИ более 1 %, ОПЖ более 50 см³. Медиана выживаемости составила 37 мес, 42 мес, 27 мес, 24 мес соответственно.

В завершение исследований была изучена выживаемость больных с ДРПЖ с различным КМИ и уровнем тестостерона. Сформированы четыре

группы больных с расчетом в них значений медианы и средних уровней выживаемости: первая – КМИ до 1 %, тестостерон менее 5 нмоль/л; вторая – КМИ до 1 %, тестостерон более 5 нмоль/л; третья – КМИ более 1 %, тестостерон менее 5 нмоль/л; четвертая – КМИ более 1 %, тестостерон более 5 нмоль/л. Медиана выживаемости составила 42 мес, 37 мес, 22 мес, 29 мес соответственно. Средние значения выживаемости составили 43,6 мес, 38,2 мес, 24,2 мес и 32,4 мес.

Во всех трех случаях значимых различий в выживаемости между 1-й и 2-й, а также 3-й и 4-й группами нет. Это дает основания предполагать, что возраст, объем предстательной железы, уровень тестостерона, так же как и уровень ПСА, заметно не влияют на смертность при ДРПЖ, по сравнению с объемом метастатического поражения скелета.

Выводы

Костный метастатический индекс и степень дифференцировки опухоли, оцениваемая показателем Глисона, являются независимыми друг от друга предикторами прогноза высокого риска смерти у больных с диссеминированным раком предстательной железы.

Другие факторы прогноза, такие как уровень ПСА, возраст, объем предстательной железы и уровень тестостерона крови, при метастатическом поражении скелета на выживаемость не влияют.

Оценка факторов прогноза с учетом морфологии опухоли и уровня КМИ при прогнозировании выживаемости дает возможность формировать категории больных с наихудшим прогнозом.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФАНО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Matzkin H., Perito P.E., Soloway M.S. Prognostic factors in metastatic prostate cancer. *Cancer*. 1993 Dec 15; 72 (12 Suppl): 3788–92.
2. Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2001 Jun; 27 (3): 165–76. doi: 10.1053/ctrv.2000.0210.
3. Cayla J., Basset J.Y. Bone scintigraphy in metastases. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1986 May; 53 (5): 317–23.
4. Erdi Y.E., Humm J.L., Imbriaco M., Yeung H., Larson S.M. Quantitative bone metastases analysis based on image segmentation. *J Nucl Med*. 1997 Sep; 38 (9): 1401–6.
5. Buhmeida A., Pyrhönen S., Laato M., Collan Y. Prognostic factors in prostate cancer. *Diagnostic Pathology*. 2006; 1: 4. doi: 10.1186/1746-1596-1-4.
6. Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2001 Jun; 27 (3): 165–76. doi: 10.1053/ctrv.2000.0210.
7. Erdi Y.E., Humm J.L., Imbriaco M., Yeung H., Larson S.M. Quantitative bone metastases analysis based on image segmentation. *J Nucl Med*. 1997 Sep; 38 (9): 1401–6.

8. Гостюшкин В.В., Косых Н.Э., Савин С.З. Суперкомпьютеры в задачах ядерной медицины. Хабаровск: Вычислительный центр ДВО РАН. 2013; 163 с.

9. Савин С.З., Косых Н.Э., Власенко В.Д. Технология определения объема метастатического поражения скелета по данным планарных сцинтиграмм [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://conf.nsc.ru/files/conferences/MIT2013/fulltext/146609/150094/Savin_Kosykh_Vlasenko_\(statya\).pdf](http://conf.nsc.ru/files/conferences/MIT2013/fulltext/146609/150094/Savin_Kosykh_Vlasenko_(statya).pdf). (дата обращения: 08.06.2016).

10. Косых Н.Э., Лутвинов К.А., Коваленко В.Л., Еременко А.В. Автоматизированный компьютерный анализ планарных остеосцинтиграмм в задаче определения объема метастатического поражения скелета. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2013; 3: 32–34.

11. Worldwide Offices & Representatives. The MathWorks, Inc. [Internet]. [cited 2016 May 25]. Available from: <http://www.mathworks.com/company/worldwide>.

12. Косых Н.Э., Смагин С.И., Гостюшкин В.В., Савин С.З., Лутвинов К.А. Система автоматизированного компьютерного анализа медицинских изображений. Информационные технологии и вычислительные системы. 2011; 3: 51–56.

13. Statistica v7.0.61.0 [Internet]. [cited 2016 May 25]. Available from: <http://www.statsoft.ru>.

Поступила 26.07.16

Принята в печать 30.10.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Косых Николай Эдуардович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории медицинской информатики, Вычислительный центр ДВО РАН (г. Хабаровск, Россия). E-mail: kosyh.n@bk.ru. SPIN-код: 7733-7038.

Еременко Андрей Валентинович, врач-онколог, Краевой клинический центр онкологии Министерства здравоохранения Хабаровского края (г. Хабаровск, Россия). E-mail: andrey_ereenko.ru@mail.ru. SPIN-код: 8670-2127.

Савин Сергей Зиновьевич, кандидат технических наук, заведующий лабораторией медицинской информатики, Вычислительный центр ДВО РАН (г. Хабаровск, Россия). E-mail: savin.sergei@mail.ru. SPIN-код: 8241-1541.

ASSESSMENT OF PROGNOSTIC FACTORS CONSIDERING THE VOLUME OF SKELETAL METASTASIS IN PATIENTS WITH DISSEMINATED PROSTATE CANCER

N.E. Kosyh¹, A.V. Ereemenko², S.Z. Savin¹

Computer Center FEB RAS¹

65, Kim Yu Chen Street, Khabarovsk, 680000, e-mail: admvc@ccfebras.ru¹

Regional Clinical Cancer Centre, Khabarovsk²

164, Voronezhskoye Shosse, 680042, e-mail: kkco@mail.ru²

Abstract

Purpose. To determine the correlation between prognostic factors (age, differentiation grade assessed using the Gleason scoring system, serum prostate specific antigen, prostate volume, and serum testosterone) and the volume of skeletal metastasis expressed as bone metastasis index (BMI) in patients with disseminated prostate cancer (DPC). **Material and methods.** We conducted a retrospective analysis of 157 patients with initially diagnosed DPC treated at the Khabarovsk Regional Cancer Center from 2003 to 2013. Bone metastases were revealed in all patients. The volume of skeletal metastasis was measured using a novel automated computer-aided diagnosis system devised by the specialists of Computer Center of the Russian Academy of Sciences. **Results.** The patients were divided into four groups. Group 1: BMI ≤ 1 % and Gleason score ≤ 5; group 2: BMI ≤ 1 % and Gleason Score ≥ 3; group 3: BMI > 1 % and Gleason score ≤ 5; group 4: BMI > 1 % and Gleason score > 5. The median survival time was 48 months in group 1 patients, 36.5 months in group 2, 33 months in group 3 and 20 months in group 4 patients. Both log-rank and Wilcoxon tests demonstrated a statistically significant difference in survival curves between the groups 1 and 3, and between the groups 2 and 4. There was also a difference in differentiation grade assessed by the Gleason score system between these two pairs of groups. Correlation of other prognostic factors, such as age, serum prostate specific antigen, prostate volume, and serum testosterone with the volume of skeletal metastasis demonstrated that BMI predominantly influenced the survival of prostate cancer patients. **Conclusion.** The assessment of prognostic factors allowed the patients' groups with the worst prognosis to be identified. The bone metastasis index and differentiation grade of the tumor appeared to be independent predictors of high death risk in patients with disseminated prostate cancer.

Key words: prostate cancer, prognostic factors, bone metastases index, survival.

REFERENCES

1. Matzkin H., Perito P.E., Soloway M.S. Prognostic factors in metastatic prostate cancer. *Cancer*. 1993 Dec 15; 72 (12 Suppl): 3788–92.
2. Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2001 Jun; 27 (3): 165–76. doi: 10.1053/ctrv.2000.0210.
3. Cayla J., Basset J.Y. Bone scintigraphy in metastases. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1986 May; 53 (5): 317–23.
4. Erdi Y.E., Humm J.L., Imbriaco M., Yeung H., Larson S.M. Quantitative bone metastases analysis based on image segmentation. *J Nucl Med*. 1997 Sep; 38 (9): 1401–6.
5. Buhmeida A., Pyrhönen S., Laato M., Collan Y. Prognostic factors in prostate cancer. *Diagnostic Pathology*. 2006; 1: 4. doi: 10.1186/1746-1596-1-4.
6. Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2001 Jun; 27 (3): 165–76. doi: 10.1053/ctrv.2000.0210.
7. Erdi Y.E., Humm J.L., Imbriaco M., Yeung H., Larson S.M. Quantitative bone metastases analysis based on image segmentation. *J Nucl Med*. 1997 Sep; 38 (9): 1401–6.
8. Gostyushkin V.V., Kosykh N.E., Savin S.Z. Supercomputers in nuclear medicine problems. Khabarovsk: Computer Center of the Russian Academy of Sciences. 2013; 163 p. [in Russian]
9. Savin S.Z., Kosykh N.E., Vlasenko V.D. The technology of determining the volume of skeletal metastasis according to findings of planar scintigraphy [Internet]. [cited 2016 May 25]. Available from: [http://conf.nsc.ru/files/conferences/MIT2013/fulltext/146609/150094/Savin_Kosykh_Vlasenko\(statya\).pdf](http://conf.nsc.ru/files/conferences/MIT2013/fulltext/146609/150094/Savin_Kosykh_Vlasenko(statya).pdf). (дата обращения: 08.06.2016). [in Russian]
10. Kosykh N.E., Litvinov K.A., Kovalenko V.L., Ereemenko A.V. Automated computer-aided analysis of planar bone scintigrams for determining the volume of skeletal metastasis. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2013; 3: 32–34. [in Russian]
11. Worldwide Offices & Representatives. The MathWorks, Inc. [Internet]. [cited 2016 May 25]. Available from: <http://www.mathworks.com/company/worldwide>.
12. Kosykh N.E., Smagin S.I., Gostyushkin V.V., Savin S.Z., Litvinov K.A. System of automated computer-based analysis of medical images. *Information technology and computer systems*. 2011; 3: 51–56. [in Russian]
13. Statistica v7.0.61.0 [Internet]. [cited 2016 May 25]. Available from: <http://www.statsoft.ru>.

Received 26.07.16
Accepted 30.10.16

ABOUT THE AUTHORS

Kosykh Nikolay E., MD, DSc, Leading Researcher, Medical Informatics Laboratory, Computer Center, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences (Khabarovsk, Russia). E-mail: kosyh.n@bk.ru. SPIN-code: 7733-7038.

Eremenko Andrey V., MD, physician-oncologist, Regional Clinical Oncology Center (Khabarovsk, Russia). E-mail: andrey_eremenko.ru@mail.ru. SPIN-code: 8670-2127.

Savin Sergey Z., PhD, Head of Medical Informatics Laboratory, Computer Center, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences (Khabarovsk, Russia). E-mail: savin.sergei@mail.ru. SPIN-code: 8241-1541.

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-45-52

УДК: [616.345+618.11]-006.6-003.2+616.155.32+577.2

Для цитирования: Юнусова Н.В., Стахеева М.Н., Афанасьев С.Г., Цыденова А.А., Фролова А.Е., Молчанов С.В., Коломиец Л.А., Чердынцева Н.В. Активность натуральных клеток-киллеров в биологических жидкостях у больных колоректальным раком и раком яичников. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 45–52.

For citation: Yunusova N.V., Stakheyeva M.N., Afanasyev S.G., Tsydenova A.A., Frolova A.E., Molchanov S.V., Kolomiets L.A., Cherdyntseva N.V. Activity of natural killer cells in biological fluids from patients with colorectal and ovarian cancers. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 45–52.

АКТИВНОСТЬ НАТУРАЛЬНЫХ КЛЕТОК-КИЛЛЕРОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Н.В. Юнусова^{1,2}, М.Н. Стахеева¹, С.Г. Афанасьев¹, А.А. Цыденова²,
А.Е. Фролова¹, С.В. Молчанов¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, Н.В. Чердынцева¹

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

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru¹

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск, Россия²
634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Аннотация

Цель исследования – сравнить показатели функциональной активности натуральных клеток-киллеров в зависимости от наличия злокачественного процесса и его распространенности. **Материал и методы.** В исследование были включены 10 больных раком яичников IIIС стадии, 5 больных с доброкачественными опухолями (ДО) яичника, 15 больных колоректальным раком T₂₋₄N₀₋₂M₀ стадии. Контрольную группу составили 5 обследованных здоровых доноров. Для оценки количества и функциональной активности НК-клеток периферической крови и асцитической жидкости (АЖ) выполнена многоцветная проточная цитометрия на цитофлуориметре FACS Canto II. **Результаты.** Наличие злокачественного новообразования сопровождалось статистически значимым снижением в периферической крови относительного количества активированных НК-клеток, секретирующих гранзим В (GB) (CD56+CD107a+GB+PF-), и увеличением доли дегранулированных НК-клеток (CD56+CD107a+GB+PF-) по сравнению с соответствующими показателями у здоровых лиц. При этом отличительной особенностью больных раком яичников были низкие показатели общего количества НК-клеток в периферической крови (p<0,05). Увеличение размера первичной опухоли у больных колоректальным раком приводило к возрастанию в периферической крови доли активированных НК-клеток, содержащих гранулы цитолитических ферментов гранзима В и перфорина (PF). Вместе с тем вовлечение лимфатических узлов в опухолевый процесс при колоректальном раке не оказывало влияния на содержание и активацию НК-клеток. Сравнительный анализ НК-популяции у больных с доброкачественными и злокачественными новообразованиями яичников выявил значимое преобладание CD56+ пула клеток в асцитической жидкости над содержанием в периферической крови. Отличительной чертой ДО являлся более высокий уровень CD56+CD107a+ активированных и CD56+CD107a+GB+PF- дегранулированных клеток в АЖ, что косвенно указывает на реализацию НК-клетками цитотоксической функции. Для рака яичников было характерно преобладание дегранулированной популяции в периферической крови. **Заключение.** Наличие и распространенность злокачественного процесса оказывают выраженное влияние на содержание и функциональную активность НК-клеток. Накопление свободной жидкости в брюшной полости как у больных с ДО, так и со злокачественными опухолями яичников сопровождается существенным снижением уровня НК-клеток в периферической крови и его увеличением в АЖ. Выявленные различия функциональной активности НК-клеток в свободной жидкости в брюшной полости и периферической крови у больных раком яичников и ДО требуют дальнейшего изучения с исследованием рецепторного статуса лимфоцитов и, возможно, цитокин-продуцирующей функции НК-клеток.

Ключевые слова: рак яичников, колоректальный рак, натуральные киллеры, функциональная активность, периферическая кровь, асцит.

В процессах злокачественного роста (инвазивный рост, лимфогенное метастазирование) важную роль отводят состоянию иммунной системы и особенно функциональной активности натуральных киллеров. Натуральные или естественные киллеры (natural killer cells, NK-клетки) представляют гетерогенную субпопуляцию лимфоцитов системы врожденного иммунитета. NK-клетки составляют около 15 % всех циркулирующих лимфоцитов, они также были найдены в печени, селезенке, перитонеальной жидкости [1, 2]. Многими клиническими и экспериментальными исследованиями показано, что важным условием высокой эффективности противоопухолевого лечения является адекватное состояние иммунной системы организма, в том числе и уровень функциональной активности NK [3–5].

Для реализации своих функций NK используют различные механизмы, однако важное значение придают контактному цитолиту, путем которого NK-клетки убивают чувствительные к лизису клетки мишени. Этот эффект реализуется с участием цитотоксических гранул, содержащих гранзимы, перфорин, гранулизин, катепсины и ассоциированные с лизосомами мембранные протеины LAMP, причем поверхностная экспрессия LAMP-1 (CD107a) в настоящее время является общепризнанным маркером дегранулирующих натуральных киллеров [6, 7]. Значение поверхностной и внутриклеточной экспрессии в биологии NK-клеток в настоящее время изучается. Показано, что снижение экспрессии LAMP-1 существенно замедляет движение литических гранул к синаптической щели, а также приводит к снижению концентрации в них перфорина, но не гранзима В. Снижение уровня перфорина в литических гранулах в комбинации с нарушением их движения в LAMP-1-дефицитных клеточных линиях приводит к невозможности секреции гранзима В и ингибированию NK-клеточной цитотоксичности [7].

Известно, что реализация цитотоксического действия клеток иммунной системы с опухолевыми клетками-мишенями реализуется локально – в местах опухолевого роста, что определяет прогностическую важность состояния местного иммунитета. Имеются сведения о значительных различиях в содержании NK, как и других клеточных популяций иммунной системы, в асцитической жидкости и в периферической крови у больных раком яичника. При этом прогностической ценностью обладает соотношение NK, находящихся в АЖ и в периферической крови [8]. При сравнении субпопуляций цитотоксических клеток в периферической крови и асците больных с эпителиальным раком яичника было показано, что субпопуляция NK клеток в периферической крови была значительно снижена (около 5 %) по сравнению с асцитом (11 %), причем в АЖ, по сравнению с кровью, доминировала популяция CD56^{bright} NK. Кроме того, в АЖ выявлено значительно большее количество лимфоцитов,

экспрессирующих NKG2D рецептор по сравнению с периферической кровью [9]. У больных колоректальным раком II и III стадии содержание NK-клеток было значительно ниже, чем у здоровых доноров [10, 11]. В других исследованиях было выявлено повышение процента периферических NK-клеток у больных колоректальным раком по сравнению со здоровыми лицами [12]. В периферической крови у больных раком толстой кишки NK-клетки демонстрируют измененный фенотип и дефекты в способности активировать дегрануляцию и IFN γ -продукцию [13].

Таким образом, хотя в литературе имеются данные об общем количестве NK-клеток в биологических жидкостях и клеточных субпопуляциях NK-клеток при злокачественных новообразованиях толстой кишки и яичников, однако данные о функциональной активности NK-клеток практически отсутствуют, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования – сравнить показатели функциональной активности натуральных клеток-киллеров в зависимости от наличия злокачественного процесса и его распространенности.

Материал и методы

В исследование были включены 10 больных с серозным и эндометриоидным раком яичников с распространенностью опухолевого процесса T₃N₁M₀, по классификации FIGO (2009) – III стадия и 5 больных с доброкачественными опухолями яичника (серозные и эндометриоидные цистаденомы, ДО), у которых во время операции выявлялось наличие свободной жидкости в брюшной полости. Возраст больных раком яичника варьировался от 39 до 68 лет (средний возраст – 53,4 ± 3,5 года), больных с ДО – от 51 до 68 лет (средний возраст – 58,8 ± 2,8 года). Также клиническую группу составили 15 больных колоректальным раком (средний возраст – 58,8 ± 2,9 года), из них 6 мужчин и 9 женщин. У 9 больных распространенность процесса соответствовала T₂₋₄N₀M₀, у 6 – T₂₋₄N₁₋₂M₀. Контрольную группу составили 5 здоровых доноров, средний возраст – 52,4 ± 4,5 года.

Забор клинического материала (периферическая кровь, асцитическая жидкость) проводился до начала какого-либо лечения в вакутейнеры с гепарином. Образцы АЖ были получены во время оперативного вмешательства (диагностическая лапароскопия, циторедуктивная операция) в объеме около 20 мл. Из образцов асцитической жидкости предварительно выделяли клеточную фракцию центрифугированием в течение 20 мин при 900 g, после чего удаляли эритроциты путем их лизирования. Клетки цельной крови и клетки, выделенные из асцита, инкубировали со следующими антителами: CD45, CD56, CD107a (LAMP-1), антителами к перфоруину (PF) и гранзиму В (GB) (BD, США), при этом учитывалась концентрация

Таблица 1

Содержание НК-клеток и их субпопуляций в периферической крови у здоровых доноров, больных колоректальным раком и раком яичников, Ме (25–75 %)

Клеточная популяция	Контроль	Рак яичников	Колоректальный рак
CD45+CD56+	12,3 (8,1–14,5)	5,7 (2,9–6,7)*	10,10 (7,9–13,4)**
CD56+CD107a+	0,13 (0,1–0,5)	2,75 (0,5–7,7)*	0,65 (0,5–1,1)
CD107a+GB+PF–	15,57 (6,3–31,15)	3,28 (0,4–16,4)*	3,49 (0,2–18,2)*
CD107a+GB+PF+	22,65 (0,9–49,37)	32,32 (1,1–43,4)	13,43 (0,8–50)
CD107a+GB–PF–	47,95 (7,8–87,2)	59,24 (53,2–91,7)*	78,51 (61,4–92,3)*
CD107a+GB–PF+	6,62 (0,4–8,6)	5,14 (0,5–25)	4,58 (0,4–20)

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению с показателями у больных раком яичников ($p < 0,05$); GB – гранзим В; PF – перфорин.

Таблица 2

Содержание НК-клеток и их субпопуляций у больных колоректальным раком в зависимости от местной распространенности опухоли и наличия лимфогенного метастазирования, Ме (25–75 %)

Клеточная популяция	T ₂	T ₃₋₄	N ₀	N ₁₋₂
CD45+CD56+	9,1 (8,9–13,4)	11,1 (7,9–12,9)	10,10 (8,9–13,4)	10,15 (7,1–14,15)
CD56+CD107a+	0,7 (0,63–0,72)	0,58 (0,5–1,3)	0,65 (0,5–0,7)	0,8 (0,35–1,25)
CD107a+GB+PF–	6,98 (2,7–19,1)	0 (0–0)*	5,81 (0,7–18,2)	2,8 (0–7,0)
CD107a+GB+PF+	6,14 (0,8–18,2)	20,72 (8,4–41,9)*	6,25 (3,5–18,2)	14,3 (4,1–39,3)
CD107a+GB–PF–	87,5 (66,7–93,1)	75,4 (71,4–80,3)	77,5 (66,7–87,5)	85,7 (60,7–97,1)
CD107a+GB–PF+	5,16 (1,5–16,7)	4,7 (0,7–20,4)	4,5 (0,3–11,7)	2,9 (0–7,6)

Примечание: * – различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); GB – гранзим В; PF – перфорин.

клеток в клеточной суспензии, полученной из АЖ [14]. Инкубация с двумя последними антителами проводилась после фиксации и пермеабилзации клеток при помощи набора Cytofix/Cytoperm kit (BD, США) (стандартный протокол). Для оценки количества и функциональной активности НК-клеток периферической крови и АЖ выполнена многоцветная проточная цитометрия на цитофлуориметре FACS Canto II.

Статистическую обработку проводили с применением пакета программ Statistica 8.0. В таблицах результаты представлены как медиана с интерквартильным размахом – 25-й и 75-й процентиля, Ме (25–75 %). Значимость различий оценивали с помощью критерия Манна – Уитни и Краскал – Уоллиса.

Результаты

Сравнительная характеристика содержания НК-клеток и их функционального статуса в контрольной группе у больных раком яичника и колоректальным раком представлена в табл. 1. Содержание НК-клеток в периферической крови у здоровых доноров и больных колоректальным раком не различалось, в то время как в периферической крови при раке яичников оно существенно снижено. Менее 1 % от всей популяции натуральных киллеров в периферической крови были активированы – имели поверхностную экспрессию CD56+CD107a+ у здоровых доноров и у больных колоректальным раком, в то время как при раке яичников эта популяция была существенно выше. Субпопуляционный состав активирован-

ных НК-клеток у здоровых доноров существенно отличался от больных злокачественными новообразованиями. У здоровых чаще выявлялась популяция CD107a+GB+PF- и реже субпопуляция CD107a+GB-PF-.

Сравнительная характеристика содержания НК-клеток и их субпопуляций у больных колоректальным раком в зависимости от размера опухоли и наличия лимфогенного метастазирования представлена в табл. 2. Анализ содержания НК-клеток и их субпопуляций в периферической крови у больных колоректальным раком показал, что при инвазивном росте НК-клетки у больных претерпевают функциональные изменения с уменьшением доли CD107a+GB+PF- и увеличением доли CD107a+GB+PF+ НК-клеток. При диссеминации опухолевых клеток по лимфатическим путям изменения количества и субпопуляций НК-клеток не происходит. Сравнительная характеристика содержания НК-клеток и их субпопуляций в выявляемой свободной жидкости в брюшной полости и периферической крови у больных с ДО и раком яичника представлена в табл. 3 и на рис. 1.

Как у больных с ДО, так и у больных с диссеминированными формами рака яичника количество НК-клеток и количество активированных киллеров в свободной жидкости в брюшной полости было существенно выше по сравнению с их количеством в периферической крови. Однако доля активированных киллеров в свободной жидкости в брюшной полости у больных с ДО был значительно выше, чем в асците, по сравнению с диссеминированными формами рака яичников. При ДО в

Таблица 3

Содержания НК-клеток и их субпопуляций в асцитической жидкости и периферической крови у больных с новообразованиями яичников, Me (25–75 %)

Клеточная популяция	Биологический субстрат	Доброкачественные опухоли	Рак яичников
CD45+CD56+	АЖ	33,6 (26,85–55,85)#	21,8 (7,2–57,1)#
	Кровь	3,1 (0,8–9,7)	5,7 (2,9–6,7)
CD56+CD107a+	АЖ	71,5 (64,0–85,3)*#	25,0(24,2–36,4)
	Кровь	1,22 (0,8–5,6)	2,75 (0,5–7,7)
CD107a+GB+PF–	АЖ	15,57 (1,32–56,4)#	33,62 (28,4–52,2)#
	Кровь	42,4 (39,1–47,5)*	2,73 (0,7–16,4)
CD107a+GB+PF+	АЖ	36,75 (18,6–61,4)*	2,1 (0,2–13,6)
	Кровь	44,8 (39,3–6)*	5,8 (0,4–42,7)
CD107a+GB–PF–	АЖ	47,5 (23,1–60,8)#	38,5 (12,3–58,3)#
	Кровь	0,62 (0,11–1,30)*	85,6 (54,7–95,8)
CD107a+GB–PF+	АЖ	0,125 (0,07–0,55)*	11,82 (2,50–28,4)
	Кровь	2,10 (0,40–3,81)	4,28 (0,6–25)

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с показателями у больных раком яичников ($p < 0,05$); # – различия статистически значимы по сравнению с показателями в периферической крови ($p < 0,05$); GB – гранзим В; PF – перфорин.

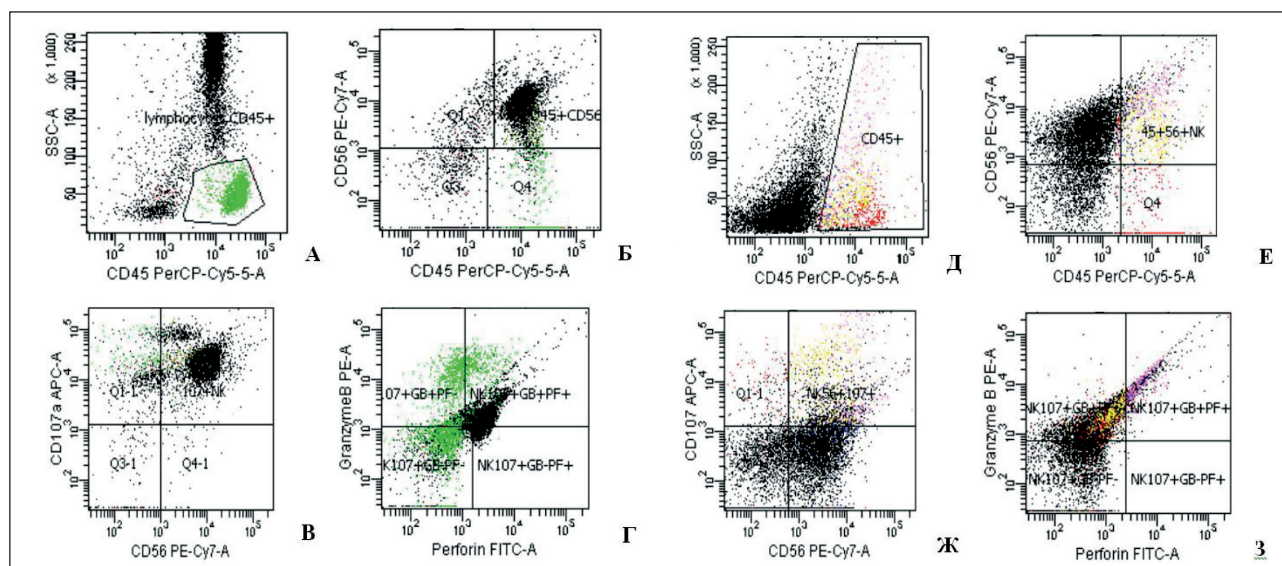


Рис. 1. Сравнение популяций НК-клеток в периферической крови и асцитической жидкости у больных РЯ, полученных при гейтировании данных проточной цитофлюориметрии. Примечание: А, Д – популяция CD45+лейкоцитов в периферической крови и асците соответственно; Б, Е – популяция CD45+56+НК-клеток; В, Ж – популяция CD56+107+активированных НК-клеток; Г, Е – популяции CD56+107+активированных НК-клеток, продуцирующих перфорин (PF) и гранзим В (GB)

периферической крови и в свободной жидкости в брюшной полости доминировала субпопуляция активированных киллеров, содержащая полный набор ферментов в литических гранулах, в то время как у больных раком яичников в периферической крови абсолютно доминировала CD107+GB-PF- популяция (85,6 %), а в АЖ с равной частотой встречались CD107+GB+PF- и CD107+GB-PF- популяции (в 33 и 38 % случаев соответственно).

Обсуждение

Полученные нами результаты по количеству НК-клеток в периферической крови больных колоректальным раком и раком яичника согласуются с данными литературы и дополняют их. Количество НК-клеток существенно снижается в перифери-

ческой крови у больных с диссеминированными формами рака яичника [9]. Однако в отношении колоректального рака есть противоречивые данные как о снижении, так и о повышении количества НК-клеток периферической крови. В нашей работе существенных различий по сравнению со здоровыми донорами не выявлено. Важно также отметить, что хотя у больных раком яичников в периферической крови общее количество НК-клеток было снижено, однако процент активированных клеток, имеющих поверхностную экспрессию CD107a, был наивысшим среди всех групп.

Функциональная активность периферических НК-клеток у онкологических больных существенно изменена: снижен процент CD107a+GB+PF- клеток, а процент CD107a+GB-PF- НК повышен.

Популяцию CD107a+GB-PF-NK можно рассматривать и как пул функционально неполноценных клеток, не содержащих активных цитотоксических ферментов в литических гранулах, и как дегранулированные NK-клетки, поскольку, по данным A. Cohnen et al. (2013), поверхностно-экспрессирующийся CD107a защищает киллеры от апоптоза после дегрануляции [6].

Нами впервые показана связь функциональной активности NK-клеток периферической крови у больных колоректальным раком с инвазивным опухолевым ростом и лимфогенным метастазированием. При этом выявлена активация NK-клеток при увеличении размера опухоли с увеличением доли субпопуляций CD107a+GB+PF- и CD107a+GB+PF+NK-клеток. Несмотря на то, что лимфогенное метастазирование наряду с формированием гематогенных метастазов в печень является основной формой опухолевой прогрессии при раке толстой кишки, наличие или отсутствие лимфогенной диссеминации не оказало значимого влияния на количество и субпопуляционный состав NK-клеток.

Хотя количество NK-клеток в АЖ у больных раком яичника велико, мнения об их функциональной полноценности весьма противоречивы. В периферической крови и асците количество перфорин-позитивных и гранзим В-позитивных клеток у больных раком яичника существенно снижено. По данным S. Lukesova et al. (2013), в АЖ у больных раком яичника преобладает популяция CD56^{bright} натуральных киллеров, обладающая слабой цитолитической активностью [9]. Считается, что популяции CD56^{bright} и CD56^{dim} отражают различные стадии дифференцировки и созревания лимфоцитов, CD56^{dim} является более зрелой популяцией. Полагают, что в асцитической жидкости NK-клетки появляются из лимфатических узлов, вследствие их сдавления опухолевыми конгломератами и блокады оттока лимфы по лимфатическим путям. CD56^{bright} составляют до 75 % всех NK-клеток в нормальных лимфатических узлах, они обладают слабой цитотоксичностью, но высокой цитокин-продуцирующей активностью, способны к контактному взаимодействию с дендритными клетками и играют важную роль в регуляции адаптивного иммунного ответа [14]. Еще в 2007 г. A. Vamias et al. показали существенную разницу в количестве и субпопуляционном составе (на основании сочетания поверхностных антигенов и рецепторов) лимфоцитов в периферической крови и АЖ у больных раком яичника с доминированием в асците субпопуляций Treg CD4+CD25+ и NKT-клеток с фенотипом CD3+CD56+ [8]. Выявлена ассоциация этих популяций с уровнем VEGF и TNF alpha в АЖ, а также ассоциация с химиорезистентностью к препаратам платины [16]. Эти данные подтверждены исследованиями различных субпопуляций цитотоксических клеток

в периферической крови и АЖ у больных раком яичников [9]. По нашим данным, уже у больных с ДО яичников, сопровождающимися накоплением свободной жидкости в брюшной полости, уровень NK-клеток в периферической крови существенно снижается, а в свободной жидкости увеличивается. Аналогичная тенденция выявлена и у больных раком яичников. Однако доля активированных, дегранулирующих NK-клеток в свободной жидкости в брюшной полости существенно выше у больных с ДО по сравнению с больными раком яичника. Выявленные различия функциональной активности NK-клеток в свободной жидкости в брюшной полости и периферической крови у больных раком яичников и ДО требуют дальнейшего изучения с исследованием рецепторного статуса лимфоцитов и, возможно, цитокин-продуцирующей функции NK-клеток.

В связи с постоянным накоплением данных о состоянии системы местного иммунитета у больных раком яичника, с развитием интраперитонеальной химиотерапии и интраперитонеальной иммунотерапии рака яичников [17], безусловно, представляются актуальными исследования по изучению субпопуляционного состава и функциональной активности NK-клеток с изучением возможных путей регуляции экспрессии рецепторов NK-клеток и их важнейших внутриклеточных компонентов.

Заключение

Наличие и распространенность злокачественного процесса оказывают выраженное влияние на содержание и функциональную активность NK-клеток. Увеличение размера первичной опухоли у больных колоректальным раком приводило к возрастанию в периферической крови доли активированных NK-клеток, содержащих гранулы цитолитических ферментов гранзима В и перфорина. Вместе с тем вовлечение лимфатических узлов в опухолевый процесс при колоректальном раке не оказывало влияния на содержание и активацию NK-клеток. Накопление свободной жидкости в брюшной полости как у больных с доброкачественными, так и у больных со злокачественными опухолями яичников сопровождается существенным снижением уровня NK-клеток в периферической крови и его увеличением в свободной жидкости и асците. Выявленные различия функциональной активности NK-клеток в свободной жидкости в брюшной полости и периферической крови у больных раком яичников и ДО требуют дальнейшего изучения с исследованием рецепторного статуса лимфоцитов и, возможно, цитокин-продуцирующей функции NK-клеток.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (номер гранта 17-04-00207а).

ЛИТЕРАТУРА

1. Baginska J., Viry E., Paggetti J., Medves S., Berchem G., Moussay E., Janji B. The Critical Role of the Tumor Microenvironment in Shaping Natural Killer Cell-Mediated Anti-Tumor Immunity. *Front Immunol.* 2013 Dec 25; 4: 490. doi: 10.3389/fimmu.2013.00490.
2. Larsen S.K., Gao Y., and Basse P.H. NK Cells in the Tumor Microenvironment. *Crit Rev Oncog.* 2014; 19 (1–2): 91–105.
3. Apetoh L., Obeid M., Tesniere A., Ghiringhelli F., Fimia G.M., Piacentini M., Kroemer G., Zitvogel L. Immunogenic chemotherapy: discovery of a critical protein through proteomic analyses of tumor cells. *Cancer Genomics Proteomics.* 2007 Mar-Apr; 4 (2): 65–70.
4. Hannani D., Sistigu A., Kepp O., Galuzzi L., Kroemer G., Zitvogel L. Prerequisites for the antitumor vaccine-like effect of chemotherapy and radiotherapy. *Cancer J.* 2011; 17 (5): 351–8. doi: 10.1097/PP0.0b013e3182325d4d.
5. Стахеева М.Н., Чойзионов Е.Л., Чижевская С.Ю., Бычков В.А. Взаимосвязь эффективности противоопухолевого лечения с состоянием иммунной системы у больных раком гортани и гортаноглотки. *Медицинская иммунология.* 2013; 15 (6): 553–62.
6. Cohnen A., Chiang S.C., Stojanovic A., Schmidt H., Claus M., Saftig P., Janßen O., Cerwenka A., Bryceson Y.T., Watzl C. Surface CD107a/LAMP-1 protects natural killer cells from degranulation-associated damage. *Blood.* 2013 Aug 22; 122 (8): 1411–8. doi: 10.1182/blood-2012-07-441832.
7. Krzewski K., Gil-Krzewska A., Nguyen V., Peruzzi G., Coligan J.E. LAMP1/CD107a is required for efficient perforin delivery to lytic granules and NK-cell cytotoxicity. *Blood.* 2013 Jun 6; 121(23): 4672–83. doi: 10.1182/blood-2012-08-453738.
8. Bamias A., Tsiatas M.L., Kafantari E., Liakou C., Rodolakis A., Voulgaris Z., Vlahos G., Papageorgiou T., Tsiatsilonis O., Bamia C., Papatheodoridis G., Politi E., Archimandritis A., Antsaklis A., Dimopoulos M.A. Significant differences of lymphocytes isolated from ascites of patients with ovarian cancer compared to blood and tumor lymphocytes. Association of CD3+CD56+ cells with platinum resistance. *Gynecol Oncol.* 2007 Jul; 106 (1): 75–81. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.02.029.
9. Lukesova S., Vroblova V., Tosner J., Kopecky J., Sedlakova I., Čermáková E., Vokurkova D., Kopecky O. Comparative study of various subpopulations of cytotoxic cells in blood and ascites from patients with ovarian carcinoma. *Contemp. Oncol. (Pozn).* 2015; 19 (4): 290–9. doi: 10.5114/wo.2015.54388.
10. Bai D., Yang G., Yuan H., Li Y., Wang K., Shao H. Perioperative cimetidine application modulates natural killer cells in patients with colorectal cancer: a randomized clinical study. *J. Tongji Med. Univ.* 1999; 19 (4): 300–303.
11. Peng Y.P., Zhu Y., Zhang J.J., Xu Z.K., Qian Z.Y., Dai C.C., Jiang K.R., Wu J.L., Gao W.T., Li Q., Du Q., Miao Y. Comprehensive analysis of the percentage of surface receptors and cytotoxic granules positive natural killer cells in patient with pancreatic cancer, gastric cancer, and colorectal cancer. *J Transl Med.* 2013 Oct 20; 11: 262. doi: 10.1186/1479-5876-11-262.
12. Kim J.C., Choi J., Lee S.J., Lee Y.A., Jeon Y.M., Kang Y.W., Lee J.K. Evaluation of cytolytic activity and phenotypic changes of circulating blood immune cells in patients with colorectal cancer by a simple preparation of peripheral blood mononuclear cells. *J Korean Surg Soc.* 2013 Nov; 85 (5): 230–5. doi: 10.4174/jkss.2013.85.5.230.
13. Rocca Y.S., Roberti M.P., Arriaga J.M., Amat M., Bruno L., Pampena M.B., Huertas E., Loria F.S., Pairola A., Bianchini M., Mordoh J., Levy E.M. Altered phenotype in peripheral blood and tumor-associated NK cells from colorectal cancer patients. *Innate Immun.* 2013 Feb; 19 (1): 76–85. doi: 10.1177/1753425912453187.
14. Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Коваленко Е.И. Основные свойства и функции NK-клеток человека. *Иммунология.* 2012; 33 (4): 220–4.
15. Cornfield D.B., Gheith S.M. Flow cytometric quantitation of natural killer cells and T lymphocytes expressing T-cell receptors alpha/beta and gamma/delta is not helpful in distinguishing benign from malignant body cavity effusions. *Cytometry B Clin Cytom.* 2009 May; 76 (3): 213–7. doi: 10.1002/cyto.b.20455.
16. Bamias A., Koutsoukou V., Terpos E., Tsiatas M.L., Liakos C., Tsiatsilonis O., Rodolakis A., Voulgaris Z., Vlahos G., Papageorgiou T., Papatheodoridis G., Archimandritis A., Antsaklis A., Dimopoulos M.A. Correlation of NK T-like CD3+CD56+ cells and CD4+CD25+(hi) regulatory T cells with VEGF and TNFalpha in ascites from advanced ovarian cancer: Association with platinum resistance and prognosis in patients receiving first-line, platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2008; 108 (2): 421–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.10.018.
17. Fossati M., Buzzonetti A., Monego G., Catzola V., Scambia G., Fattorossi A., Battaglia A. Immunological changes in the ascites of cancer patients after intraperitoneal administration of the bispecific antibody catumaxomab (anti-EpCAM×anti-CD3). *Gynecol Oncol.* 2015 Aug; 138 (2): 343–51. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.06.003.

Поступила 8.09.16

Принята в печать 30.10.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юнусова Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 3513-1888.

Стахеева Марина Николаевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: StakheyevaM@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 7804-0361.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник торако-абдоминального отделения, 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.

Цыденова Анастасия Александровна, студентка 6-го курса лечебного факультета, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: nastya.stasy@mail.ru.

Молчанов Сергей Валериевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гинекологии с группой профилактики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com. SPIN-код: 2719-3289.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделением гинекологии с группой профилактики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6316-1146.

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5344-0990.

ACTIVITY OF NATURAL KILLER CELLS IN BIOLOGICAL FLUIDS FROM PATIENTS WITH COLORECTAL AND OVARIAN CANCERS

N.V. Yunusova^{1,2}, M.N. Stakheyeva¹, S.G. Afanasyev¹, A.A. Tsydenova²,
A.E. Frolova¹, S.V. Molchanov¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, N.V. Cherdyntseva¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Russia, Tomsk¹

5, Kooperativnyy street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru¹

Siberian State Medical University, Russia, Tomsk²

2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia²

Abstract

Objective. To compare the functional activity of natural killer cells in peripheral blood and ascites from patients with different stages of colorectal and ovarian cancers and benign ovarian tumors. **Material and methods.** The study included 10 patients with stage IIIC ovarian cancer (FIGO, 2009), 5 patients with benign ovarian tumors (BOTs), and 15 patients with colorectal cancer ($T_{2-4}N_{0-2}M_0$). The control group consisted of 5 healthy donors. To evaluate the number and functional activity of NK-cells in peripheral blood and ascites, the FACS Canto II Flow Cytometer was used. **Results.** In peripheral blood of patients with ovarian and colorectal cancers, the relative number of activated NK-cells capable of secreting granzyme B (GB) (CD56 + CD107a + GB + PF-) was significantly lower and the proportion of degranulated NK-cells (CD56 + CD107a + GB- PF-) was higher than those of healthy donors. Low total NK-cell counts in peripheral blood were a distinctive feature of ovarian cancer patients ($p < 0.05$). The proportion of activated peripheral blood NK-cells, containing granules of cytolytic enzymes GB and perforin (PF) increased with tumor growth. However, lymph node metastasis in patients with colorectal cancer did not affect the level and activation of NK-cells. The comparative analysis of NK-populations in patients with benign and malignant ovarian tumors revealed that the level of CD56 + cells was significantly higher in tumor ascites compared to peripheral blood. In patients with BTs, the levels of CD56 + CD107a + and activated CD56 + CD107a + GB-PF-degranulated cells was higher in ascites than in blood. In patients with ovarian cancer, the level of degranulated cells was higher in peripheral blood than in malignant ascites. **Conclusion.** The tumor cells and tumor microenvironment were found to affect the number and the functional activity of NK-cells. The accumulation of free fluid within the peritoneal cavity in patients with both benign and malignant ovarian tumors resulted in significantly decreased levels of NK-cells in peripheral blood and increased levels in ascites. The differences in the functional activity of NK-cells in ascites and peripheral blood of patients with ovarian cancer require further investigation of the lymphocyte receptor status and possibly cytokine-producing function of NK-cells.

Key words: ovarian cancer, colorectal cancer, natural killer cells, functional activity of peripheral blood, ascites.

REFERENCES

1. Baginska J., Viry E., Paggetti J., Medves S., Berchem G., Moussay E., Janji B. The Critical Role of the Tumor Microenvironment in Shaping Natural Killer Cell-Mediated Anti-Tumor Immunity. *Front Immunol.* 2013 Dec 25; 4: 490. doi: 10.3389/fimmu.2013.00490.
2. Larsen S.K., Gao Y., and Basse P.H. NK Cells in the Tumor Microenvironment. *Crit Rev Oncol.* 2014; 19 (1-2): 91-105.
3. Apetoh L., Obeid M., Tesniere A., Ghiringhelli F., Fimia G.M., Piacentini M., Kroemer G., Zitvogel L. Immunogenic chemotherapy: discovery of a critical protein through proteomic analyses of tumor cells. *Cancer Genomics Proteomics.* 2007 Mar-Apr; 4 (2): 65-70.
4. Hannani D., Sistigu A., Kepp O., Galuzzi L., Kroemer G., Zitvogel L. Prerequisites for the antitumor vaccine-like effect of chemotherapy and radiotherapy. *Cancer J.* 2011; 17 (5): 351-8. doi: 10.1097/PPO.0b013e3182325d4d.
5. Staheeva M.N., Chojnzonov E.L., Chizhevskaja S.Yu., Bychkov V.A. Interrelationship between efficiency of cancer treatment and state of immune system in patients with laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Medical immunology.* 2013; 15 (6): 553-62. [in Russian]
6. Cohnen A., Chiang S.C., Stojanovic A., Schmidt H., Claus M., Saftig P., Janßen O., Cerwenka A., Bryceson Y.T., Watzl C. Surface CD107a/LAMP-1 protects natural killer cells from degranulation-associated damage. *Blood.* 2013 Aug 22; 122 (8): 1411-8. doi: 10.1182/blood-2012-07-441832.
7. Krzewski K., Gil-Krzewska A., Nguyen V., Peruzzi G., Coligan J.E. LAMP1/CD107a is required for efficient perforin delivery to lytic granules and NK-cell cytotoxicity. *Blood.* 2013 Jun 6; 121 (23): 4672-83. doi: 10.1182/blood-2012-08-453738.
8. Bamias A., Tsiatas M.L., Kafantari E., Liakou C., Rodolakis A., Voulgaris Z., Vlahos G., Papageorgiou T., Tsitsilonis O., Bamia C., Papatheodoridis G., Politi E., Archimandritis A., Antsaklis A., Dimopoulos M.A. Significant differences of lymphocytes isolated from ascites of patients with ovarian cancer compared to blood and tumor lymphocytes. Association of CD3+CD56+ cells with platinum resistance. *Gynecol Oncol.* 2007 Jul; 106 (1): 75-81. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.02.029.
9. Lukesova S., Vroblova V., Tosner J., Kopecky J., Sedlakova I., Čermáková E., Vokurkova D., Kopecky O. Comparative study of various subpopulations of cytotoxic cells in blood and ascites from patients with ovarian carcinoma. *Contemp. Oncol. (Pozn).* 2015; 19 (4): 290-9. doi: 10.5114/wo.2015.54388.
10. Bai D., Yang G., Yuan H., Li Y., Wang K., Shao H. Perioperative cimetidine application modulates natural killer cells in patients with colorectal cancer: a randomized clinical study. *J. Tongji Med. Univ.* 1999; 19 (4): 300-303.
11. Peng Y.P., Zhu Y., Zhang J.J., Xu Z.K., Qian Z.Y., Dai C.C., Jiang K.R., Wu J.L., Gao W.T., Li Q., Du Q., Miao Y. Comprehensive analysis of the percentage of surface receptors and cytotoxic granules positive natural killer cells in patient with pancreatic cancer, gastric

cancer, and colorectal cancer. *J Transl Med.* 2013 Oct 20; 11: 262. doi: 10.1186/1479-5876-11-262.

12. Kim J.C., Choi J., Lee S.J., Lee Y.A., Jeon Y.M., Kang Y.W., Lee J.K. Evaluation of cytolytic activity and phenotypic changes of circulating blood immune cells in patients with colorectal cancer by a simple preparation of peripheral blood mononuclear cells. *J Korean Surg Soc.* 2013 Nov; 85 (5): 230–5. doi: 10.4174/jkss.2013.85.5.230.

13. Rocca Y.S., Roberti M.P., Arriaga J.M., Amat M., Bruno L., Pampeña M.B., Huertas E., Loria F.S., Pairola A., Bianchini M., Mordoh J., Levy E.M. Altered phenotype in peripheral blood and tumor-associated NK cells from colorectal cancer patients. *Innate Immun.* 2013 Feb; 19 (1): 76–85. doi: 10.1177/1753425912453187.

14. Abacushina E.V., Kuzmina E.G., Kovalenko E.I. Basic properties and functions of the human NK-cells. *Immunology.* 2012; 33 (4): 220–4. [in Russian]

15. Cornfield D.B., Gheith S.M. Flow cytometric quantitation of natural killer cells and T lymphocytes expressing T-cell receptors alpha/beta and gamma/delta is not helpful in distinguishing benign from malignant body

cavity effusions. *Cytometry B Clin Cytom.* 2009 May; 76 (3): 213–7. doi: 10.1002/cyto.b.20455.

16. Bamias A., Koutsoukou V., Terpos E., Tsiatas M.L., Liakos C., Tsiatsilonis O., Rodolakis A., Voulgaris Z., Vlahos G., Papageorgiou T., Papatheodoridis G., Archimandritis A., Antsaklis A., Dimopoulos M.A. Correlation of NK T-like CD3+CD56+ cells and CD4+CD25+(hi) regulatory T cells with VEGF and TNFalpha in ascites from advanced ovarian cancer: Association with platinum resistance and prognosis in patients receiving first-line, platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2008; 108 (2): 421–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.10.018.

17. Fossati M., Buzzonetti A., Monego G., Catzola V., Scambia G., Fattorossi A., Battaglia A. Immunological changes in the ascites of cancer patients after intraperitoneal administration of the bispecific antibody catumaxomab (anti-EpCAM×anti-CD3). *Gynecol Oncol.* 2015 Aug; 138 (2): 343–51. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.06.003.

Received 8.09.16

Accepted 30.10.16

ABOUT THE AUTHORS

Yunusova Natalia V., MD, DSc, Leading Researcher, Tumor Biochemistry Laboratory, Cancer Research Institute, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 3513-1888.

Stakheyeva Marina N., MD, DSc, Senior Research Scientist, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: StakheyevaM@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 7804-0361.

Afanasyev Sergey G., MD, DSc, Professor, Principal Investigator, Thoracic and Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9206-3037.

Tsydenova Anastasia A., 6-nd-year student of Physician Faculty, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: nastya.stasy@mail.ru.

Molchanov Sergey V., MD, PhD, Researcher, Department of Gynecology with a group of prevention, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com. SPIN-code: 2719-3289.

Kolomiets Larisa A., MD, DSc, Professor, Head, Department of Gynecology with the Prevention Group, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 6316-1146.

Cherdyntseva Nadezhda V., DSc, Associate Member of Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5344-0990.

Для цитирования: Рагулин Ю.А., Измestьева О.С., Вапняр В.В., Северская Н.В., Полуэктова М.В., Глебова С.Е., Ершова И.Л., Дербугов В.Н., Жаворонков Л.П. Реакция эритроидного роста кроветворения на опухолевый рост у больных раком легкого. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 53–58.

For citation: Ragulin Y.A., Izmestieva O.S., Vapnyar V.V., Severskaya N.V., Poluektova M.V., Glebova S.E., Ershova I.L., Derbugov V.N., Zhavoronkov L.P. Erythropoiesis reaction to tumor growth in lung cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 53–58.

РЕАКЦИЯ ЭРИТРОИДНОГО РОСТКА КРОВЕТВОРЕНИЯ НА ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Ю.А. Рагулин, О.С. Измestьева, В.В. Вапняр, Н.В. Северская,
М.В. Полуэктова, С.Е. Глебова, И.Л. Ершова, В.Н. Дербугов,
Л.П. Жаворонков

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Обнинск, Россия 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, 4. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru, yuri.ragulin@mail.ru

Аннотация

Введение. Эритроциты, помимо транспорта кислорода в ткани, участвуют в поддержании гомеостаза, поэтому их качественная и количественная перестройка может отражать ряд изменений, происходящих в организме. **Целью исследования** явилось изучение состояния эритрона в целом и реакции красного ростка кроветворения у больных раком легкого с оценкой возможности использования таких реакций в качестве предиктивных признаков агрессивности опухолевого процесса. **Результаты.** Получен клинический материал, свидетельствующий о наличии реакции эритроидного роста кроветворения и ферментативного звена антиоксидантной системы на опухолевый процесс у больных раком легкого. Регистрируемые сдвиги в состоянии эритрона: концентрация гипоксией индуцированного фактора 1 α , количественные и морфологические характеристики эритроцитов и ретикулоцитов, концентрация гемоглобина и активность супероксиддисмутазы периферической крови коррелируют с агрессивностью опухоли и тяжестью клинического состояния больных. **Заключение.** Комплексная оценка состояния красного ростка кроветворения может быть использована в выборе предиктивных критериев при составлении прогноза эффективности лечения и продолжительности жизни больных.

Ключевые слова: рак легкого, агрессивность опухолевого процесса, гипоксией индуцированный фактор 1 α , стимуляция эритроидного роста кроветворения, эритроцитоз, высокая кислотная резистентность эритроцитов.

Ведущими критериями для определения прогноза развития опухоли и выбора тактики лечения являются оценка ее распространенности и морфологических характеристик. Система клинических и морфо-функциональных показателей, используемых в практической онкологии, в большинстве случаев позволяет судить о степени агрессивности опухолевого процесса лишь после удаления патологических тканей по результатам гистологических исследований. Эта информация чрезвычайно важна на дооперационном этапе, а также при составлении плана лечения больных с предполагаемой химиолучевой терапией [1]. Современное понимание молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток, новых данных об их регуляции, размножении и гибели, а также механизмах метастазирования позволяет существенно повысить эффективность традиционных и специфических

методов противоопухолевой терапии. Достаточно хорошо изучено выделение злокачественными опухолями ряда растворимых факторов, обладающих свойством изменять миграцию стволовых клеток костного мозга и накапливать их в опухолевой ткани [2]. Новым направлением исследовательских работ стал вопрос изучения специфических характеристик микрофизиологии опухолевых клеток и опухолевого узла в целом, отличающихся от клеток нормальных тканей [3]. Одним из этих процессов является неконтролируемое размножение злокачественных клеток с образованием очагов гипоксии в опухолевом узле [4–9]. При этом высока вероятность существования гуморальных сигнальных путей, обеспечивающих опухоли возможность роста, метастазирования и повышенной выживаемости злокачественных клеток, вовлекающих в процесс в том числе и факторы организменного уровня,

одним из которых может быть эритропоэз [3]. Вопрос прогрессирования опухолевого процесса и повышения его агрессивности имеет высокую практическую значимость с точки зрения персонализации лечения онкологических заболеваний и, соответственно, повышения эффективности противоопухолевой терапии.

Считается, что физиологическая роль эритроцитов не сводится только к транспорту кислорода в ткани, помимо этого они участвуют в ряде системных регуляторных реакций, направленных на поддержание гомеостаза в его различных аспектах. Качественная и количественная перестройка эритроцитов может отражать физиологические и патологические изменения, происходящие в организме. Полифункциональная роль этих клеток в механизмах адаптации и компенсации в условиях гипоксии, газотранспортных процессах и осуществлении других жизненно важных функций объясняет высокую информативность результатов изучения их функциональных изменений.

Целью исследования явилось изучение состояния эритронов в целом и реакции красного ростка кроветворения у больных раком легкого с оценкой возможности использования таких реакций в качестве предиктивных признаков агрессивности опухолевого процесса.

Материал и методы

На базе отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ обследовано 45 больных мужского пола в возрасте 35–60 лет с диагнозом рак легкого (РЛ). У 3 больных диагностирована I стадия, у 28 – II стадия, у 8 – III стадия, у 6 – IV стадия заболевания. В качестве контроля было обследовано 43 клинически здоровых мужчины.

Кровь забиралась из локтевой вены в вакуумные пробирки с ЭДТА, утром натощак, на следующий день после поступления больного в стационар. В процессе обследования у 4 больных выявлена анемия, что явилось основанием для их исключения из анализа. Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности, все пациенты подписали информированное согласие об участии в исследовании.

Анализ реакции эритронов больных раком легкого оценивали по следующим тестам: а) устойчивость мембран эритроцитов периферической крови (метод кислотных эритрограмм); б) состояние ферментативного комплекса антиоксидантной системы (АОС) по активности двух ферментов цельной крови – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы эритроцитов; в) клинический анализ крови, отражающий содержание в периферической крови эритроцитов и ретикулоцитов, концентрацию гемоглобина, а также гематокрит; г) концентрацию в сыворотке крови гипоксией индуцированного

фактора 1 α (HIF 1 α) методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов Human hypoxia-inducible factor 1 α ELISAKIT Cusabio (Франция).

Анализ устойчивости эритроцитов на модели кислотного гемолиза

Клинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе UniCel® DXH 800 Beckman Coulter (США) по общепринятым стандартам.

Для определения кислотной стойкости эритроцитов 40 мл крови, взятой из локтевой вены, разводили в 4,5 мл физиологического раствора [10]. Разведенную кровь смешивали с равным объемом 0,004 моль/л HCl на физиологическом растворе, клеточную взвесь помещали в термостатируемую при 25°C кювету спектрофотометра и каждые 30 сек регистрировали экстинкцию смеси при 670 нм, определяя таким образом ход гемолиза эритроцитов под действием 0,002 моль/л HCl. На основании полученных данных с применением компьютерной программы рассчитывали кинетику гемолиза и строили дифференциальные эритрограммы, показывающие, какой процент эритроцитов распадается за каждую полуминуту. Значения этого показателя (%) умножали на время от начала гемолиза (мин), сумма этих произведений за весь период гемолиза дает интегральный показатель – суммарную стойкость эритроцитов (Р). В качестве дополнительных критериев функционального состояния эритроцитов периферической крови использовали и такие расчетные показатели, как [11]:

- время тах гемолиза или максимум основного пика эритрограммы;
- общее время гемолиза эритроцитов;
- объем фракции «молодых» эритроцитов.

Анализ состояния ферментативного звена антиоксидантной системы

Определение активности супероксиддисмутазы в эритроцитах производили энзиматическим методом на биохимическом анализаторе RX Monza (Великобритания) с использованием коммерческих наборов Randox SD 125 (Великобритания). Метод основан на ингибировании ферментом реакции взаимодействия супероксид анион-радикалов и 2-(4-иодофенил)-3-(4-нитрофенил)-5-фенилтетразолиумхлорид с образованием окрашенного в красный цвет соединения – формазана.

Активность каталазы в лизате эритроцитов определяли спектрофотометрически общепринятым методом [12] при длине волны 420 нм, принцип которого основан на способности перекиси водорода образовывать с молибдатом аммония стойкий окрашенный комплекс. Активность каталазы эритроцитов выражали в количестве утилизированной перекиси водорода в мкмоль за 1 мин из расчета на один эритроцит, пкат/эритроцит. С этой целью гемолизат эритроцитов разводили таким образом, чтобы в реакционную смесь попадало 10×10^6 клеток.

Таблица 1

Изменение основных показателей красной крови у 9 больных раком легкого I–III стадии до и после оперативного лечения

Срок исследования	Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	Уровень гемоглобина, г/л	Гематокрит, %
До операции	$5,5 \pm 0,3^*$	$153 \pm 5^*$	$52,7 \pm 3^*$
Через 1 сут после операции	$5,4 \pm 0,2^*$	$149 \pm 6^*$	$52,3 \pm 5^*$
Через 10 сут после операции	$4,7 \pm 0,2$	135 ± 5	$43,5 \pm 3$

Примечание: * – превышение пределов референтных значений показателя с учетом пола и возраста.

Таблица 2

Динамика функционального состояния эритроцитов периферической крови в сравниваемых группах

Группа больных	Суммарная стойкость эритроцитов	Активность супероксиддисмутазы, Ед/г Hb
Референтные значения группы из 43 доноров	460 ± 18	1455 ± 137
Показатели До операции	$525 \pm 21^*$	$728 \pm 17^*$
больных РЛ Через 1 сут после операции	$515 \pm 16^*$	$759 \pm 18^*$
(n=9) Через 10 сут после операции	490 ± 12	1049 ± 30

Примечание: * – превышение пределов референтных значений показателя с учетом пола и возраста.

Полученные данные обрабатывали с применением методов вариационной статистики – t-критерий Стьюдента, статистически значимые различия между группами больных клинически здоровых людей принимали при значении интеграла вероятности, не превышающем 0,05. Статистический анализ проводили с помощью программы Origin 6.0.

Результаты и обсуждение

У 9 больных раком легкого I–III стадии при сравнении с референтными значениями показателей, полученных при обследовании групп клинически здоровых людей соответствующего возраста и пола, в периферической крови выявлены превышения количества эритроцитов, содержания гемоглобина и гематокрита (табл. 1). На этом фоне регистрируется повышение резистентности эритроцитов к кислотному гемолизу и снижение активности супероксиддисмутазы эритроцитов. В послеоперационном периоде (через 10 дней) у этих больных состояние красной крови нормализовалось, и вариабельность изученных показателей не выходила за пределы популяционного разброса (табл. 2). Следует отметить, что потери крови в результате оперативного вмешательства были незначительными, об этом свидетельствует отсутствие существенного снижения показателей красной крови через сутки после операции. Из приведенной в качестве примера кривой, отражающей кинетику гемолиза эритроцитов (рис. 1) больного А. 50 лет с диагнозом мелкоклеточный рак легкого I стадии, видно существенное повышение кислотной резистентности эритроцитов периферической крови. На графике четко регистрируется сдвиг максимума пика гемолиза эритроцитов с 4,5 мин (норма) на 7,0 мин, а по данным компьютерной обработки результатов отмечается рост фракции «молодых» эритроцитов до 46 % против 16 %, характерных для клинически

здоровых лиц. Раздражение эритроидного ростка кроветворения у этого больного дополнительно зафиксировано и по выбросу в периферическую кровь ретикулоцитов ($152 \times 10^9/л$ против $139 \times 10^9/л$ в группе клинически здоровых мужчин) с низкой степенью зрелости (IRF=0,25). Выявленные изменения состояния эритронов зарегистрированы на фоне повышенной в сыворотке крови концентрации гипоксией индуцированного фактора 1α – 1221 пг/мл (норма не превышает 950 пг/мл).

В состоянии ферментативного звена антиоксидантной системы больных раком легкого отмечено нарушение функционирования супероксиддисмутазы, тогда как изменения активности каталазы нами не выявлено. При этом у больных, включенных в исследование, так же, как и у клинически здоровых людей, вариационные ряды активности СОД подчиняются законам нормального распределения, при котором величины средних

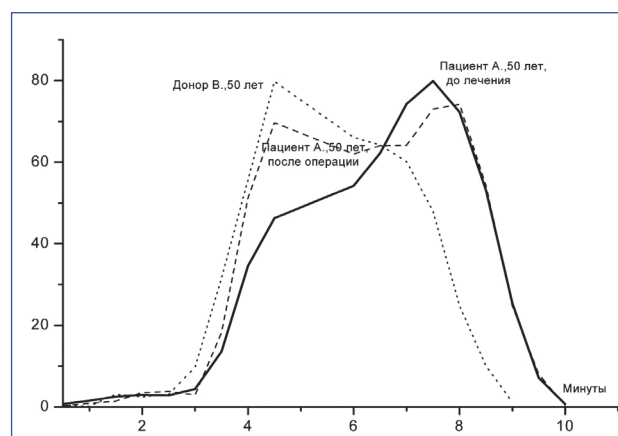


Рис. 1. Кинетика гемолиза эритроцитов периферической крови больного А., 50 лет, до и после операции. Примечание: по оси абсцисс – время от начала гемолиза (мин); по оси ординат – $\% E_t$, где $\% E_t$ – процент распавшихся на i-полуминуте эритроцитов, t_i – время, прошедшее от начала гемолиза

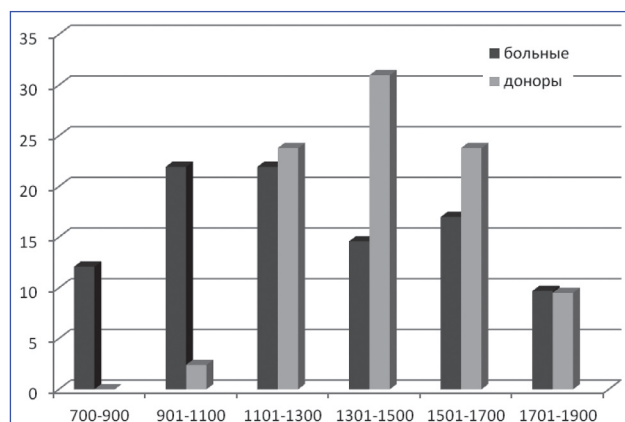


Рис. 2. Распределение активности СОД от частоты встречаемости у мужчин, больных раком легкого I–IV стадии, и клинически здоровых мужчин.

Примечание: по оси абсцисс – активность фермента (Ед/г Нб); по оси ординат – частота регистрации активности СОД

арифметических и медианы каждого ряда равны между собой. Данные, представленные на рис. 2, свидетельствуют о существенном снижении пика активности этого фермента у данной категории больных. Обращает на себя внимание и тот факт, что из 4 больных РЛ I–III стадии, у которых были зарегистрированы предельно низкие значения активности СОД, трое умерли в 1-й месяц наблюдения.

Полученные результаты показывают, что в процессе формирования и роста опухоли возможны изменения ее микрофизиологического состояния с образованием зон гипоксии, что вызывает гиперэкспрессию HIF 1α и выделение его в кровь. HIF 1α

через эритропоэтин [13, 14] активирует эритропоэз, сопровождающийся повышением концентрации гемоглобина и количества эритроцитов. Дополнительным критерием раздражения эритроидного ростка кроветворения у больных с агрессивной формой рака является и повышение содержания ретикулоцитов с низкой степенью зрелости, вследствие чего в периферическое русло поступают преимущественно функционально незрелые «молодые» эритроидные клетки с высокой кислотной резистентностью и низкой активностью супероксиддисмутазы. По данным литературы [15], у больных немелкоклеточным раком легкого в ряде случаев наблюдалась гиперэкспрессия опухолевыми клетками HIF 1α, что коррелировало с существенным сокращением продолжительности жизни.

Заключение

Проведенное исследование показало, что у части больных раком легкого на дооперационном этапе выявлена активация эритроидного ростка кроветворения, сопровождающаяся выбросом в периферическую кровь физиологически незрелых эритроцитов. Высокая (30 %) смертность в ближайший период (1–2 мес) после лечения регистрируется именно у таких больных. Эти результаты, которые ввиду малой выборки следует считать предварительными, позволяют полагать, что изученные показатели могут иметь важное значение при определении тактики лечения, поскольку могут свидетельствовать о наличии агрессивного фенотипа опухоли. В связи с этим запланировано продолжение работ в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Edge S., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual, 7-th ed. New York: Spriger. 2010; 730 p.
2. Семин О.В., Семенов Т.Н., Замулаева И.А., Селиванова Е.И., Ильина Т.П., Малютина Я.В., Семин Д.Ю., Дейгин В.И., Саенко А.С. Дипептид гамма D-GLU-D-TRP (Тимопрессин) ингибирует миграцию CD34+ клеток из костного мозга в периферическую кровь в процессе роста опухоли. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008; 7 (146): 105–108.
3. Осинский С., Ваупель П. Микрофизиология опухолей (метаболическое микроокружение опухолевых клеток: характеристика, влияние на опухолевую прогрессию, клиническое приложение). Киев, 2009; 254 с.
4. Jiang J., Tang Y.L., Liang X.H. EMT: a new vision of hypoxia promoting cancer progression. Cancer Biol Ther. 2011 Apr 15; 11 (8): 714–23.
5. Lopez-Lazaro M. A new view of carcinogenesis and an alternative approach to cancer therapy. Mol Med. 2010 Mar; 16 (3–4): 144–53. doi: 10.2119/molmed.2009.00162.
6. Mujaj V., Shay J.E., Simon M.C. Effects of hypoxia and HIFs on cancer metabolism. Int J Hematol. 2012 May; 95 (5): 464–70. doi: 10.1007/s12185-012-1070-5.
7. Nozawa-Suzuki N., Nagasawa H., Ohnishi K., Morishige K. The inhibitory effect of hypoxic cytotoxin on the expansion of cancer stem cells in ovarian cancer. Biochem Biophys Res Commun. 2015 Feb 20; 457 (4): 706–11. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.01.053.

8. Rohwer N., Cramer T. Hypoxia-mediated drug resistance: novel insights on the functional interaction of HIFs and cell death pathways. Drug Resist Updat. 2011 Jun; 14 (3): 191–201. doi: 10.1016/j.drug.2011.03.001.
9. Zhao J., Du F., Luo Y., Shen G., Zheng F., Xu B. The emerging role of hypoxia-inducible factor-2 involved in chemo/radioresistance in solid tumors. Cancer Treat Rev. 2015 Jul; 41 (7): 623–33. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.05.004.
10. Терсков И.А., Гительзон И.И. Метод химических (кислотных) эритрограмм. Биофизика. 1957; 11 (2): 259–266.
11. Измestьева О.С., Лузянина А.А., Ершова И.Л., Жаворонков Л.П. Изучение влияния низкодозового γ-облучения на функциональное состояние эритроцитов периферической крови. Радиационная биология. Радиоэкология. 2014; 5 (54): 493.
12. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988; 1: 16–19.
13. Semenza G.L. Involvement of Hypoxia-Inducible Factor 1 in Human Cancer. Internal Medicine. 2002; 41 (2): 79–83.
14. Semenza G.L. Involvement of oxygen-sensing pathways in physiologic and pathologic erythropoiesis. Blood. 2009; 114 (10): 2015–2019.
15. Hung J.J., Yang M.H., Hsu H.S., Hsu W.H., Liu J.S., Wu K.J. Prognostic significance of hypoxia-inducible factor 1 alpha, TWIST1 and Snail expression in resectable non-small cell lung cancer. Thorax. 2009; 64 (12): 1082–1089.

Поступила 14.09.16
Принята в печать 16.01.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рагулин Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области с группой лечения заболеваний молочной железы, Медицинский радиологический научный

центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: yuri.ragulin@mail.ru. SPIN-код: 6453-6594.

Измestьева Ольга Семеновна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории радиопатологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: olgaizmestieva@mail.ru. SPIN-код: 4725-2550.

Вапняр Владимир Вениаминович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: vap@obninsk.com.

Северская Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением «in vitro» радионуклидной диагностики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: severskn@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 3999-8816.

Полуэктова Марина Викторовна, кандидат биологических наук, заведующая отделом лабораторной диагностики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: poluaktova@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 1882-5429.

Глебова Светлана Евгеньевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лабораторной диагностики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: svetglebova@mail.ru.

Ершова Ирина Леонидовна, научный сотрудник «in vitro» радионуклидной диагностики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: manu98ra@yandex.ru.

Дербугуев Виктор Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: derbug@mail.ru.

Жаворонков Леонид Петрович, доктор медицинских наук, заместитель директора по организации научно-экспериментальной работы, заведующий лабораторией радиопатологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: leonid.petrovich@inbox.ru. SPIN-код: 8957-7367.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ERYTHROPOIESIS REACTION TO TUMOR GROWTH IN LUNG CANCER PATIENTS

**Y.A. Ragulin, O.S. Izmestieva, V.V. Vapnyar, N.V. Severskaya, M.V. Poluektova,
S.E. Glebova, I.L. Ershova, V.N. Derbugov, L.P. Zhavoronkov**

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
4, Korolev street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru, yuri.ragulin@mail.ru

Abstract

Background. In addition to the transport of oxygen in tissues, erythrocytes participate in maintaining homeostasis therefore their qualitative and quantitative characterization may reflect a number of changes occurring in the body. **The aim of the study** was to investigate the erythrone state and reaction of red blood cells of hematopoiesis in patients with lung cancer with the assessment of ability to use such reactions as predictive signs of aggressiveness of the tumor process. **Results.** Clinical material indicating the presence of reaction of erythropoiesis and enzymatic antioxidant system to tumor growth in patients with lung cancer was obtained. Pathological changes in the erythrone system, including changes in the concentration of hypoxia-inducible factor 1 α , quantitative and morphological characteristics of red blood cells and reticulocytes, hemoglobin concentration and the activity of superoxide dismutase correlated with tumor aggressiveness and more severe clinical status of patients. **Conclusion.** A comprehensive assessment of erythropoiesis is believed can be used in selection of criteria for predicting treatment response and patients survival.

Key words: lung cancer, tumor aggressiveness, hypoxia-inducible factor 1 α , erythroid hematopoiesis stimulation, polycythemia, high acid resistance of erythrocytes.

REFERENCES

1. Edge S., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual, 7-th ed. New York: Spriger. 2010; 730 p.
2. Semina O.V., Semenets T.N., Zamulaeva I.A., Selivanova E.I., Ilina T.P., Malyutina Ya.V., Semin D.Yu., Deigin V.I., Saenko A.S. Gamma dipeptide D-GLU-D-TRP (thymodepressin) inhibits migration of CD34+ cells from the bone marrow into the peripheral blood during tumor growth. Bull Exp Biol Med. 2008; 7 (146): 105–108. [in Russian]
3. Osinskiy S., Vaupel P. Micriphysiology of tumors (metabolic microenvironment of tumor cells: characteristics, influence on tumor progression, clinical application). Kiev, 2009; 254 p. [in Russian]
4. Jiang J., Tang Y.L., Liang X.H. EMT: a new vision of hypoxia promoting cancer progression. Cancer Biol Ther. 2011 Apr 15; 11 (8): 714–23.
5. Lopez-Lazaro M. A new view of carcinogenesis and an alternative approach to cancer therapy. Mol Med. 2010 Mar; 16 (3–4): 144–53. doi: 10.2119/molmed.2009.00162.
6. Mucaj V., Shay J.E., Simon M.C. Effects of hypoxia and HIFs on cancer metabolism. Int J Hematol. 2012 May; 95 (5): 464–70. doi: 10.1007/s12185-012-1070-5.
7. Nozawa-Suzuki N., Nagasawa H., Ohnishi K., Morishige K. The inhibitory effect of hypoxic cytotoxin on the expansion of cancer stem cells in ovarian cancer. Biochem Biophys Res Commun. 2015 Feb 20; 457 (4): 706–11. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.01.053.
8. Rohwer N., Cramer T. Hypoxia-mediated drug resistance: novel insights on the functional interaction of HIFs and cell death pathways. Drug Resist Updat. 2011 Jun; 14 (3): 191–201. doi: 10.1016/j.drup.2011.03.001.
9. Zhao J., Du F., Luo Y., Shen G., Zheng F., Xu B. The emerging role of hypoxia-inducible factor-2 involved in chemo/radioresistance in solid tumors. Cancer Treat Rev. 2015 Jul; 41 (7): 623–33. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.05.004.
10. Terskov I.A., Gitelzon I.I. The method of chemical (acid) erythrograms. Biophysics. 1957; 11 (2): 259–266. [in Russian]
11. Izvestyeva O.S., Luzyanina A.A., Ershova I.L., Zhavoronkov L.P. Study of the effect of low-dose γ -irradiation on functional state of peripheral blood erythrocytes. Radiat Biol. Radioecology. 2014; 5 (54): 493. [in Russian]
12. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Maiorova I.G., Tokarev V.E. A method of determining the catalase activity. Laboratornoe delo. 1988; 1: 16–19. [in Russian]
13. Semenza G.L. Involvement of Hypoxia-Inducible Factor 1 in Human Cancer. Internal Medicine. 2002; 41 (2): 79–83.
14. Semenza G.L. Involvement of oxygen-sensing pathways in physiologic and pathologic erythropoiesis. Blood. 2009; 114 (10): 2015–2019.
15. Hung J.J., Yang M.H., Hsu H.S., Hsu W.H., Liu J.S., Wu K.J. Prognostic significance of hypoxia-inducible factor 1 α , TWIST1 and Snail expression in resectable non-small cell lung cancer. Thorax. 2009; 64 (12): 1082–1089.

Received 14.09.16

Accepted 16.01.17

ABOUT THE AUTHORS

Ragulin Yuri A., MD, PhD, Head of the Department of Radiation Therapy and Thoracic and Breast Surgery, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: yuri.ragulin@mail.ru. SPIN-code: 6453-6594.

Izvestyeva Olga S., PhD, Leading Researcher, Radiopathology Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: olgaizvestyeva@mail.ru. SPIN-code: 4725-2550.

Vapnyar Vladimir V., MD, DSc, Leading Researcher, Department of Anesthesiology and Intensive Care, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: vap@obninsk.com.

Severskaya Natalia V., MD, PhD, Head of the Department of Nuclear Medicine In Vitro, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: severskn@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 3999-8816.

Poluektova Marina V., PhD, Head of the Department of Laboratory Diagnostics, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: poluaktova@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 1882-5429.

Glebova Svetlana E., MD, PhD, Leading Researcher, Department of Laboratory Diagnostics, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: svetglebova@mail.ru.

Ershova Irina L., Research Scientist, Department of Nuclear Medicine In Vitro, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: manu98ra@yandex.ru.

Derbugov Viktor N., MD, PhD, Head of Department of Anesthesiology and Intensive Care, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: derbug@mail.ru.

Zhavoronkov Leonid P., Md. DSc, Deputy Director for Science, Head of Radiopathology Laboratory, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: leonid.petrovich@inbox.ru. SPIN-code: 8957-7367.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Заборовский А.В., Гуревич К.Г. Моделирование направленного транспорта лекарственных веществ. Часть I. Однократное введение. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 59–65.

For citation: Zaborovskiy A. V., Gurevich K. G. Simulation of targeted transport for drug substances. Part I. A single administration. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 59–65.

МОДЕЛИРОВАНИЕ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ. ЧАСТЬ I. ОДНОКРАТНОЕ ВВЕДЕНИЕ

А.В. Заборовский, К.Г. Гуревич

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, г. Москва, Россия
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр.1. E-mail: kgurevich@mail.ru

Аннотация

В онкологической практике, несмотря на развитие методов ранней диагностики, хирургии, лучевой терапии и др., химиотерапия вряд ли потеряет свою актуальность в ближайшее время. В этой связи разработка новых противоопухолевых препаратов является одной из актуальных задач современной онкологии. При всей значимости поиска новых соединений с противоопухолевой активностью возможности «старых» средств полностью не исчерпаны. Направленный транспорт противоопухолевых средств может подарить им «вторую жизнь» в клинике. При разработке направленного транспорта лекарственных средств и их дальнейшем внедрении в практику особое значение имеет изменение их фармакодинамики и фармакокинетики. В работе описана формальная фармакокинетическая модель направленного транспорта лекарственных веществ. Сформулированы условия, при которых для исходного действующего вещества имеет смысл искать средство доставки. Исходя из основных предположений модели проведен первичный скрининг противопухолевых средств с целью их модификации для направленного транспорта.

Ключевые слова: лекарственные вещества, направленный транспорт, ткани-мишени, противоопухолевые препараты.

Направленный транспорт лекарственных веществ – способ модификации для улучшения их поступления в ткани-мишени [1]. Кроме того, стоимость разработки направленного транспорта известных антибактериальных и противоопухолевых препаратов в разы уступает стоимости разработки новых лекарственных средств. Это объясняется двумя причинами: во-первых, тем, что обычно в качестве носителей используются мицеллы (липосомы) [2], наночастицы [3], биополимеры [4, 5], для большинства которых вопросы биобезопасности хорошо изучены [6]; во-вторых, «старые» препараты имеют мощное доклиническое и клиническое досье. Именно поэтому для модифицированного лекарственного средства («старый» препарат плюс носитель) чаще всего достаточно проведения ограниченного изучения токсичности и эффективности [7–9].

При этом достаточно часто за рамками исследований остаются вопросы изучения фармакокинетики модифицированных лекарственных средств [10]. Хотя именно показатели фармакокинетики основополагающи в подборе режимов дозирования [11].

Кроме того, с нашей точки зрения, имеются фармакокинетические ограничения в выборе исходных веществ, которые имеет смысл модифицировать для целей направленного транспорта. Подобный вопрос практически не изучался; есть лишь описательная (но не аналитическая) модель направленного транспорта антибиотиков [12, 13]. Все это обосновывает необходимость создания аналитической фармакокинетической модели направленного транспорта, в первую очередь, с целью изучения модифицированных противоопухолевых препаратов. Это и определило актуальность настоящего исследования.

Материал и методы

Моделирование изменения концентрации лекарственного вещества (ЛВ) в крови и тканях осуществляли, используя описанные линейные фармакокинетические модели [14]. Основные предположения модели:

1. Введение ЛВ в кровь осуществляется одномоментно, в конъюгированном виде.
2. ЛВ может находиться в крови в свободном и конъюгированном виде. Конъюгированное

вещество может только распадаться и не может синтезироваться *de novo*.

3. Из крови почками (печенью) элиминировается только неконъюгированная форма ЛВ. Константа элиминации меньше любой константы поступления ЛВ в ткани.

4. Константа поступления неконъюгированной формы ЛВ в ткани одинакова.

5. Константа поступления конъюгированной формы ЛВ в ткань 1 существенно превосходит все остальные ткани организма (ткань 2). Поступление конъюгированной формы ЛВ в ткань 2 осуществляется не быстрее, чем свободной.

6. Поступление конъюгированной формы ЛВ в ткань по сути означает сочетание 2 процессов: взаимодействия носителя ЛВ и высвобождения ЛВ. Таким образом, в ткани всегда оказывается неконъюгированная форма ЛВ.

7. Скорость выведения ЛВ из ткани не зависит от типа ткани.

8. Скорость любого процесса пропорциональна концентрации ЛВ.

9. Объем крови (тканей) неизменен.

При построении модели были использованы следующие основные обозначения:

C_K – концентрация конъюгированной формы ЛВ;

$C_{св}$ – концентрация свободной формы ЛВ в крови;

C_1 и C_2 – концентрации ЛВ в камерах 1 и 2 соответственно;

k_d – константа деструкции конъюгированной формы ЛВ;

$k_{эл}$ – константа экскреции ЛВ печенью или почками;

k_1 – константа поступления свободной формы ЛВ в ткани из крови;

k_1' – константа поступления конъюгированной формы ЛВ в ткань 1;

k_1'' – константа поступления конъюгированной формы ЛВ в ткань 2;

k_2 – константа поступления ЛВ из ткани в кровь.

Соотношение между константами, следующее из постулатов модели:

$$k_1' > k_1 \geq k_1''.$$

Исходя из представленных предположений, концентрация ЛВ описывается следующей системой линейных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dC_K}{dt} = -(k_d + k_1' + k_1'')C_K \\ \frac{dC_{св}}{dt} = -(k_{эл} + k_1)C_{св} + k_d C_K + k_2(C_1 + C_2) \\ \frac{dC_1}{dt} = k_1 C_{св} + k_1' C_K - k_2 C_1 \\ \frac{dC_2}{dt} = k_1 C_{св} + k_1'' C_K - k_2 C_2 \end{cases} \quad (1)$$

Теоретически данная система уравнений методом преобразований Лапласа может быть на комплексной плоскости сведена к системе линейных алгебраических уравнений, что позволит ее решить в аналитическом виде. Однако получаемое решение является громоздким. Поэтому в работе использовали численное решение методом Рунге-Куты. Решение проводили в программе Excel на основании написанного алгоритма. Шаг по времени – 0,01 ч. Исходную концентрацию конъюгированного препарата предполагали 1 ммоль/мл, свободного – 0 ммоль/мл. $k_1=0,1$ ч⁻¹; $k_1'=0,5$ ч⁻¹; $k_1''=0,01$ ч⁻¹; $k_d=0,005$ ч⁻¹; $k_{эл}=0,4$ ч⁻¹; $k_2=0,2$ ч⁻¹. Выбор констант основан на литературных данных для доксорубина [15] и цисплатины [16, 17]. В дальнейшем осуществляли вариацию констант.

Результаты исследования

C_K – концентрация конъюгированной формы ЛВ; $C_{св}$ – концентрация свободной формы ЛВ в крови; C_1 и C_2 – концентрации ЛВ в камерах 1 и 2 соответственно. Динамика изменений концентраций ЛВ в крови (свободная и конъюгированная формы), таргетной ткани (ткань 1) и других тканях (ткань 2) представлена на рис. 1. Выбранные

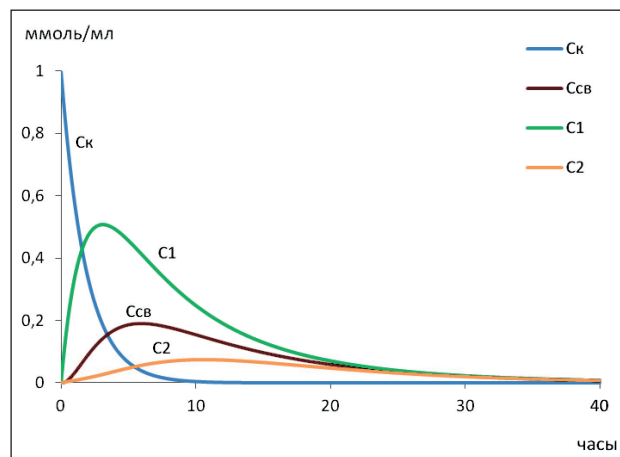


Рис. 1. Динамика изменений концентраций ЛВ

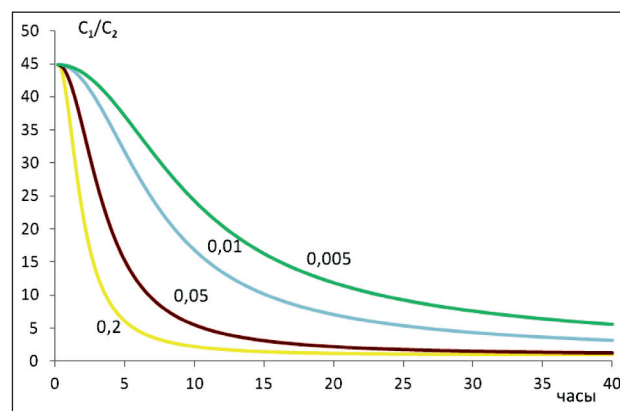


Рис. 2. Изменение соотношения концентраций ЛВ в камерах 1 и 2 в зависимости от времени

Таблица

Фармакокинетические параметры противоопухолевых средств [18–22]

ЛВ	Время полувыведения (быстрая; медленная фаза)	Связывание с белками крови	Выведение с мочой	Способность накапливаться в тканях
Абраксан	27 ч	95 %	0 %	Да
Азациитидин*	41 мин	Нет данных	50–85 %	Да
Актиномицин Д	36 ч	Нет данных	10 %	Да
Амифостин*	10 мин для исходного вещества	Нет данных	100 %	Да
Анастрозол	50 ч	40 %	0 %	Нет
Апротитин*	150 мин; 7–10 ч	Нет данных	100 %	Да
Бендамустин*	28,3 мин	95 %	20 %	Да
Блеомицин	2–3 ч	5 %	60–70 %	Нет
Бусульфан*	2,5 ч	Нет данных	40–60 %	В больших дозах – да
Винбластин	25 ч	99 %	Менее 5 %	Да
Винкристин	85 ч	75 %	0 %	Да
Винорелбин	35 ч	80 %	0 %	Да
Гексаметилметианин	0,5–3 ч; 4,7–10,2 ч	50 %	Порядка 99 %	Нет данных
Гемцитабин*	1–7 ч	5 %	10–60 %	Да
Гефитиниб	35 ч	90 %	0 %	Да
Гидроксимочевина*	3–4 ч	Нет данных	50 % исходное вещество; 80 % метаболиты	Да
Идарубицин	10–36 ч для исходного веще- ства; 33–60 ч для активного метаболита	97 % исходное веще- ство; 94 % активный метаболит	До 50 %	Да
Имидазол*	19 мин; 5 ч	5 %	40 %	Частично
Иринотекан	9 ч	45 %	Не более 10 %	Да
Ирнатиниб	18 ч	95 %	До 20 %	Да
Ифосфармид	7 ч	20 %	Около 100 %	Нет
Дакабазин	5 ч	20 %	Около 10 %	нет
Даунорубицин*	35–45 мин; 46–54 ч	Нет данных	10–25 %	Да
Доксорубицин*	1 ч; 20–48 ч	74–76 %	40 %	Да
Доцетаксел*	4 мин; 11,4 ч	95 %	6 %	Да
Иринотекан	12 мин	65 %	20–25 %	Нет данных
Капецитабин	0,6–0,9 ч	54 %	84–96 %	Нет
Карбоплатин	144 ч	0 %	Около 100 %	Нет
Кармустин*	0,33 ч	80 %	Около 100 %	Да
Лизомустин	12 ч	Нет данных	40 %	Нет данных
Ломустин	16–48 ч; 72 ч	50 %	50 %	Да
Мелфотан	90 мин	50–60 %	50 %	Нет данных
6–меркаптопурин*	45 мин; 2,5 ч; 10 ч	Нет данных	7–40 %	Да
Метотрексат	3–17 ч	50 %	80–95 %	Нет
Митоксантрон	75 ч	80 %	0 %	Да
Митомицин С	17 мин	Нет данных	10 %	Нет
Нимустин*	1 ч	Нет данных	Нет данных	Да
Нитромедазолмоче- вина*	6–7 мин; у части больных – 17 мин	Нет данных	Нет данных	У части больных – да
Оксалиплатин*	0,28 ч	98 %	58 %	Да
Ормусти́н*	3,5 мин; 109,4 ч	Нет данных	Около 100 %	Да
Паклитаксел*	3 мин; 52,7 ч	89–98 %	10 %	Да
Пеметрексед*	20 мин–3,5 ч	80 %	Около 100 %	Да
Пралатрексед	12–18 ч	67 %	30–40 %	Нет
Прокарбазин	1 ч	Нет данных	100 %	Нет данных
Ралтитрексед	32–99 мин	Мало	80–95 %	Нет (при неизменной функции почек)
Стрептозоцин	6 мин; 40 мин	Нет данных	20 %	Нет

Продолжение таблицы

ЛВ	Время полувыведения (быстрая; медленная фаза)	Связывание с белками крови	Выведение с мочой	Способность накапливаться в тканях
Сунитиб	50 ч	95 %	0 %	Да
Тамоксифен	240 ч	99 %	Менее 5 %	Да
Тегафур*	10–25 мин	Нет данных	25 %	Да
Темозоломид*	2 ч	15 %	100 %	Да
Тиогуанин	80 мин	Нет данных	Более 90 %	Нет
Тиофосфамид	20 ч	Нет данных	85 %	Нет данных
Топотекан*	3 ч	25 %	90 %	Да
Трабектедин*	175 мин	97 %	До 10 %	Да
Хлорамбуцил	1,5 ч для исходного вещества, 2,5 ч для активного метаболита	99 %	Менее 1 %	Нет
Циклофосфамид	2–3 ч для исходного препарата, 65 ч для метаболитов	12–14 %; ряд метаболитов до 60 %	Около 100 %	Нет
Цисплатин*	25–49 мин; 58–73 ч	90–95 %	27–43 %	Да
Цитозин*	10 мин; 1–3 ч	15 %	80 %	Да
Флударабин фосфат*	30 мин для исходного препарата; 2 ч и более для активных метаболитов	0 %	40–80 %	Да
Фотомустин*	7 мин	25–30 %	50–60 %	Да
5-фторурацил	8–22 мин	10 %	20 %	Нет
Эверолимус	30 ч	75 %	Менее 5 %	Нет данных
Эксеместран	24 ч	90 %	Менее 10 %	Нет
Эстрамустин	20 ч	Нет данных	Менее 10 %	Нет данных
Эпирубицин	35 ч	80 %	0 %	Да
Эрлотиниб	36,2 ч	95 %	10 %	Да
Этопозид	1,5–7 ч	90–95 %	40–60 %	Нет

Примечание. * – ЛВ, которые по фармакокинетическим параметрам являются перспективными для разработки средств направленного транспорта.

константы позволяют достичь в камере 1 более высокой концентрации ЛВ по сравнению с камерой 2 и сохранять ее таковой в течение некоторого времени. Полученный результат соответствует целям направленного транспорта, так как позволяет повысить доставку ЛВ в ткань-мишень и уменьшить в других тканях, что увеличивает эффективность терапии и снижает вероятность развития побочных эффектов.

Так как через некоторое время после введения концентрации ЛВ в камерах 1 и 2 выравниваются, то для целей направленного транспорта имеет смысл оценить соотношение концентраций ЛВ в этих камерах (C_1/C_2). Изменение этого соотношения в зависимости от времени при вариации констант представлено на рис. 2. С нашей точки зрения, направленный транспорт ЛВ имеет смысл тогда и только тогда, когда соотношение C_1/C_2 больше единицы.

Из приведенных рисунков можно сделать следующий вывод. Разница C_1/C_2 тем дольше сохраняется по времени, чем больше значения k_{21} , меньше значения k_{12} , k_1 , k_2 и больше отношение k_{21} к k_1 . То есть ЛВ должно обладать следующими свойствами для того, чтобы имело смысл разрабатывать его направленные формы:

– Медленное выведение из тканей (т.е. способность накапливаться в них).

– Быстрое выведение из организма (хотя бы одна из фаз выведения). Заметим, что при построении системы уравнений (1) мы предполагали, что выведение ЛВ – простой процесс, пропорциональный его концентрации. На самом деле из-за поступления и накопления ЛВ в ткани динамика убывания $C_{св}$ будет описываться, как минимум, двумя экспонентами. Как показывает численный эксперимент, для целей увеличения соотношения C_1/C_2 достаточно, чтобы k_{21} первой фазы было достаточно велико. Это эквивалентно требованию малой величины времени полувыведения первой фазы ЛВ из крови (не более нескольких часов).

– Медленное поступление в ткани свободной формы.

– Стабильность получаемого конъюгата ЛВ с носителем. Не имеет смысла использовать для таргетной терапии нестабильные конъюгаты. Увеличение k_d приводит к снижению соотношения C_1/C_2 .

В соответствии с приведенными фармакокинетическими параметрами нами был проведен скрининг противоопухолевых ЛВ, чтобы выявить, для каких из них имеет смысл разрабатывать средства

направленной доставки (таблица). Как следует из данных, приведенных в таблице, таковыми могут быть азацитидин, амифостин, апротинин, бендамустин, бусульфид, гентацин, гидроксимочевина, даунорубин, имидазол, доксорубин, доцетаксел, кармустин, 6-меркаптопурин, ормустин, оксиплатин, паклитаксел, пеметрексед, нимустин, нитромедазолмочевина, тегафур, темозоломид, топотекан, трабектидин, цисплатин, цитозин, флударабин фосфат, фотомустин.

Заключение

Разработка средств направленного транспорта ЛВ – задача медицины будущего. Она позволяет снизить затраты на разработку новых лекарственных препаратов; уменьшить время, необходимое для их разработки; повысить ценовую доступность лекарственной терапии для потребителя и, наконец (что самое главное), повысить эффективность проводимой терапии при снижении потенциального риска развития ее осложнений [23].

В онкологической практике, несмотря на развитие методов ранней диагностики, хирургии, радиотерапии, лазерной терапии, таргетной терапии и т. д., химиотерапия вряд ли потеряет свою актуальность в ближайшее время. В этой связи разработка новых противоопухолевых препаратов является одной из актуальных задач современной консерва-

тивной онкологии. При всей значимости процесса поиска новых соединений с противоопухолевой активностью возможности «старых» средств истощены далеко не полностью. Направленный транспорт противоопухолевых средств может подарить им «вторую жизнь» в клинике [24].

При разработке новых средств направленного транспорта и их дальнейшем внедрении в клиническую практику особое значение имеет изменение их фармакодинамики и фармакокинетики [25]. В настоящей работе была описана формальная фармакокинетическая модель направленного транспорта ЛВ. Описаны условия, при которых для исходного действующего вещества имеет смысл искать средство доставки. Проведен первичный скрининг противоопухолевых средств для их модификации с целью направленного транспорта исходя из основных предположений модели.

Следует подчеркнуть, что предложенная модель, в отличие от фармакокинетической модели высвобождения противоопухолевых препаратов из липосом [26], не учитывающей тканевую специфичность направленного транспорта, достигаемого путем конъюгации исходного активного соединения, является более универсальной и больше подходит как для экспериментальных исследований, так и для дальнейшего использования в клинике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивонин А.Г., Пименов Е.В., Оборин В.А., Девришов Д.А., Копылов С.Н. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы. Известия Коми научного центра УрО РАН. 2012; 9: 46–55.
2. Березов Т.Т., Яглова Н.В., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А., Чехонин В.П. Направленный транспорт лекарственных средств с помощью липосом. Вестник Российской академии медицинских наук. 2004; 5: 42–47.
3. Санжаков М.А., Игнатов Д.В., Кострюкова Л.В., Дружниковская О.С., Медведева Н.В., Прозоровский В.Н., Ипатова О.М. Изучение свойств лекарственных композиций доксорубина в составе коллоидных наночастиц с адресным фрагментом в экспериментах in vivo. Биомедицинская химия. 2016; 62 (2): 150–153.
4. Яббаров Н.Г., Посыпанова Г.А., Воронцов Е.А., Попова О.Н., Северин Е.С. Направленный транспорт доксорубина: система доставки на основе рапат дендримеров. Биохимия. 2013; 78 (8): 1128–1140.
5. Пятаев Н.А., Гуревич К.Г., Заборовский А.В., Кокорев А.В., Минаева О.В., Зыряева Н.А., Кладиев А.А., Бычковский П.П., Ревматович М.Ю. Эффективность комбинации свободной и полимерсвязанной форм проспидина с доксорубином у крыс с асцитной гепатомой Зайдела. Химико-фармацевтический журнал. 2014; 48 (11): 96–100.
6. Зыряева Н.Н., Минаева О.В., Бродовская Е.П., Столяров Г.С., Фирстов С.А., Заборовский А.В., Шемсудинова Е.Э. Сравнительная эффективность некоторых методов таргетной химиотерапии при экспериментальной карциноме рс-1 у крыс. Современные проблемы науки и образования. 2015; 6-0: 76.
7. Горбик П.П., Петрановская А.Л., Турелик М.П., Абрамов Н.В., Туранская С.П., Пилипчук Е.В., Чехун В.Ф., Лукьянова Н.Ю., Шпак А.П., Кордубан А.М. Проблема направленного транспорта лекарственных препаратов: состояние и перспективы. Хімія, фізика та технологія поверхні. 2011; 2 (4): 461–469.
8. Пятаев Н.А., Гуревич К.Г., Скопин П.И., Минаева О.В. Таргетная фармакотерапия в онкологии. Медицина критических состояний. 2010; 5: 3–14.
9. Герас П.А., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Юмов Е.Л., Иванова Ф.Г., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В. Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения
- таргетных препаратов в онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2014; 2: 46–55.
10. Улащик В.С. Современные технологии направленного транспорта лекарственных веществ. Здравоохранение (Минск). 2015; 4: 12–19.
11. Заборовский А.В., Тарарина Л.А., Муляр А.Г., Пятаев Н.А., Гуревич К.Г. Разработка новых противоопухолевых препаратов на основе полимерных наночастиц для терапии неоплазий. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2016; 15 (3): 401–403.
12. Пятаев Н.А., Гуревич К.Г., Беляев А.Н., Минаева О.В. Фармакокинетика и фармакодинамика антибактериальных препаратов при направленном транспорте у пациентов с тяжелой пневмонией. Медицина критических состояний. 2008; 3 (3): 11–17.
13. Гуревич К.Г., Романов М.Д., Беляев А.Н., Пятаев Н.А., Минаева О.В. Сравнительная фармакокинетика эритромицина при направленном клеточно-ассоциированном транспорте и внутривенном введении у пациентов с пневмонией. Вестник МГУ. 2006; 2: 109–114.
14. Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. Биокинетика. Практический курс. М., 1999; 720 с.
15. Pérez-Blanco J.S., Santos-Buelga D., Fernández de Gatta M.D., Hernández-Rivas J.M., Martín A., García M.J. Population pharmacokinetics of doxorubicin and doxorubicinol in patients diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma. Br J Clin Pharmacol. 2016 Dec; 82 (6): 1517–1527. doi: 10.1111/bcp.13070.
16. Gong C., Qian L., Yang H., Ji L.L., Wei H., Zhou W.B., Qi C., Wang C.H. Hepatotoxicity and pharmacokinetics of cisplatin in combination therapy with a traditional Chinese medicine compound of Zengmian Yiliu granules in ICR mice and SKOV-3-bearing nude mice. BMC Complement Altern Med. 2015 Aug 18; 15: 283. doi: 10.1186/s12906-015-0799-9.
17. Li J., Chen R., Ji M., Zou S.L., Zhu L.N. Cisplatin-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer patients: a randomized controlled study and its pharmacokinetics analysis. Cancer Chemother Pharmacol. 2015 Sep; 76 (3): 651–5. doi: 10.1007/s00280-015-2804
18. Balis F.M., Holcenberg J.S., Bleyer W.A. Clin Pharmacokinet. 1983 May-Jun; 8 (3): 202–32.
19. Balis F.M., Holcenberg J.S., Bleyer W.A. Clinical pharmacokinetics of commonly used anticancer drugs. Clinical pharmacokinetics. 1983; 8 (3): 202–232.

20. Canal P., Chatelut E., Guichard S. Practical treatment guide for dose individualisation in cancer chemotherapy. *Drugs*. 1998 Dec; 56 (6): 1019–38.

21. Crombag M.R., Joerger M., Thürlimann B., Schellens J.H., Beijnen J.H., Huijtema A.D. Pharmacokinetics of Selected Anticancer Drugs in Elderly Cancer Patients: Focus on Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2016 Jan 2; 8 (1). pii: E6. doi: 10.3390/cancers8010006.

22. Kerr D.J., Haller D.G., C.J.H. van de Velde, Baumann M. Oxford textbook of oncology. Oxford: OUP, 2016; 975 p.

23. Корман Д.Б. Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов. М., 2014; 336 с.

24. Liang C., Xu L., Song G., Liu Z. Emerging nanomedicine approaches fighting tumor metastasis: animal models, metastasis-targeted

drug delivery, phototherapy, and immunotherapy. *Chem Soc Rev*. 2016 Nov 7; 45 (22): 6250–6269.

25. Москалева Е.Ю., Семочкина Ю.П., Родина А.В., Северин С.Е. Аналоги соматостатина в качестве векторных молекул для создания таргетных противоопухолевых препаратов. *Молекулярная медицина*. 2014; 1: 3–12.

26. Гельперина С.Э., Смирнова З.С., Скидан И.Н., Кройтер Й. Исследование наносомальной лекарственной формы доксорубина. *Российский биотерапевтический журнал*. 2004; 3 (3): 56–64.

Поступила 10.01.17

Принята в печать 1.02.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Заборовский Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия). E-mail: azabor@mail.ru. SPIN-код: 9592-2405.

Гуревич Константин Георгиевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия). E-mail: kgurevich@mail.ru. SPIN-код: 4344-3045.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

SIMULATION OF TARGETED TRANSPORT FOR DRUG SUBSTANCES PART 1: A SINGLE ADMINISTRATION

A.V. Zaborovskiy, K.G. Gurevich

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia
20, Delegatskaya Street, build., 1, 1127473-Moscow, Russia. E-mail: kgurevich@mail.ru

Abstract

In oncology practice, despite advances in methods for early detection, surgery, radiotherapy, laser therapy, targeted therapy, etc., chemotherapy is unlikely to lose its relevance in the near future. In this context, the development of new antitumor drugs is one of the urgent problems of modern conservative oncology. Despite the importance of the search for new compounds with antitumor activity, the clinical potential of the «old» agents does not yet seem to be exhausted. The transport of antitumor agents can give them a «second life» in the clinic. When developing the targeted transport for chemotherapeutic drugs, the changes in their pharmacodynamics and pharmacokinetics are of great importance. A pharmacokinetic model of targeted transport of drug substances has been described in this paper. There have been described conditions under which it is worth to search for facility of transport for the initial active agent. Primary screening of antitumor agents have been undertaken to modify them for the targeted transport based on underlying assumptions of the model.

Key words: drugs, targeted transport, target tissue, antitumor drugs.

REFERENCES

1. Ivonin A.G., Pimenov E.V., Oborin V.A., Devrishov D.A., Kopylov S.N. Targeted drug transport: Current state and prospects. *News of Komi Scientific Center of Ural Branch of Russian Academy of Science*. 2012; 9: 46–55. [in Russian]

2. Berezov T.T., Yaglova N.V., Dmitrieva T.B., Zhirkov Yu.A., Chekhonin V.P. The use of liposomes for drug delivery. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Science*. 2004; 5: 42–47. [in Russian]

3. Sanzhakov M.A., Ignatov D.V., Kostryukova L.V., Druzhilovskaya O.S., Medvedeva N.V., Prozorovsky V.N., Ipatova O.M. Study of the properties of doxorubicin compositions composed of colloidal nanoparticles in experiments in vivo. *Biomedical Chemistry*. 2016; 62 (2): 150–153. [in Russian]

4. Yabbarov N.G., Posypanova G.A., Vorontsov E.A., Popova O.N., Severin E.S. Doxorubicin transport: delivery system based on pamam dendrimers. *Biochemistry*. 2013; 78 (8): 1128–1140. [in Russian]

5. Pyataev N.A., Gurevich K.G., Zaborovskiy A.V., Kokorev A.V., Minaeva O.V., Zyrnyaeva N.A., Kladuev A.A., Bychkovskiy P.P., Revmtovich M.Yu. The effectiveness of a combination of free and polymer-bound forms of prosidin with doxorubicin in rats with Zajdela ascitic hepatoma. *Chemical and Pharmaceutical Journal*. 2014; 48 (11): 96–100. [in Russian]

6. Zyrnyaeva N.N., Minaeva O.V., Brodovskaya E.P., Stolyarov G.S., Firstov S.A., Zaborovskiy A.V., Shemstudinova E.E. Comparative effectiveness of methods of targeted chemotherapy in experimental carcinoma pc-1 in rats. *Current problems of science and education*. 2015; 6-0: 76. [in Russian]

7. Gorbik P.P., Petranovskaya A.L., Turelik M.P., Abramov N.V., Turanskaya S.P., Pilipchuk E.V., Chekhun V.F. Problem of targeted drug transport: current state and prospects. *Chemistry, Physics and Superficial Technologies*. 2011; 2 (4): 461–469. [in Russian]

8. Pyataev N.A., Gurevich K.G., Skopin P.I., Minaeva O.V. Targeted pharmacotherapy in oncology. *Medicine of critical conditions*. 2010; 5: 3–14. [in Russian]

9. Gervas P.A., Litviakov N.V., Popova N.O., Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Yumov E.L., Ivanova F.G., Cheremisina O.V., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdynseva N.V. Problem and perspective to improve molecular testing to choose appropriate target therapy. *Siberian Journal of Oncology*. 2014; 2: 46–55. [in Russian]
10. Ulashchik V.S. Current technologies of the targeted drug transport. *Health care (Minsk)*. 2015; 4: 12–19. [in Russian]
11. Zaborovskiy A.V., Tararina L.A., Mulyar A.G., Pyataev N.A., Gurevich K.G. Development of novel anticancer agents on the basis of polymer nanoparticles for cancer treatment. The system analysis and management in biomedical systems. 2016; 15 (3): 401–403. [in Russian]
12. Pyataev N.A., Gurevich K.G., Belyaev A.N., Minaeva O.V. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents for targeted transport in patients with severe pneumonia. *Medicine of critical conditions*. 2008; 3 (3): 11–17. [in Russian]
13. Gurevich K.G., Romanov M.D., Belyaev A.N., Pyataev N.A., Minaeva O.V. Comparative pharmacokinetics of erythromycin in the target cell-associated transport and intravenous administration in patients with pneumonia. *Bulletin of Moscow State University*. 2006; 2: 109–114. [in Russian]
14. Varfolomeev S.D., Gurevich K.G. Biokinetics. Practical course. Moscow, 1999; 720 p. [in Russian]
15. Pérez-Blanco J.S., Santos-Buelga D., Fernández de Gatta M.D., Hernández-Rivas J.M., Martín A., García M.J. Population pharmacokinetics of doxorubicin and doxorubicinol in patients diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Dec; 82 (6): 1517–1527. doi: 10.1111/bcp.13070.
16. Gong C., Qian L., Yang H., Ji L.L., Wei H., Zhou W.B., Qi C., Wang C.H. Hepatotoxicity and pharmacokinetics of cisplatin in combination therapy with a traditional Chinese medicine compound of Zengmian Yiliu granules in ICR mice and SKOV-3-bearing nude mice. *BMC Complement Altern Med*. 2015 Aug 18; 15: 283. doi: 10.1186/s12906-015-0799-9.
17. Li J., Chen R., Ji M., Zou S.L., Zhu L.N. Cisplatin-based chrono-therapy for advanced non-small cell lung cancer patients: a randomized controlled study and its pharmacokinetics analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015 Sep; 76 (3): 651–5. doi: 10.1007/s00280-015-2804
18. Balis F.M., Holcenberg J.S., Bleyer W.A. *Clin Pharmacokinet*. 1983 May-Jun; 8 (3): 202–32.
19. Balis F.M., Holcenberg J.S., Bleyer W.A. Clinical pharmacokinetics of commonly used anticancer drugs. *Clinical pharmacokinetics*. 1983; 8 (3): 202–232.
20. Canal P., Chatelut E., Guichard S. Practical treatment guide for dose individualisation in cancer chemotherapy. *Drugs*. 1998 Dec; 56 (6): 1019–38.
21. Crombag M.R., Joerger M., Thürlimann B., Schellens J.H., Beijnen J.H., Huitema A.D. Pharmacokinetics of Selected Anticancer Drugs in Elderly Cancer Patients: Focus on Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2016 Jan 2; 8 (1). pii: E6. doi: 10.3390/cancers8010006.
22. Kerr D.J., Haller D.G., C.J.H. van de Velde, Baumann M. *Oxford textbook of oncology*. Oxford: OUP, 2016; 975 p. [in Russian]
23. Korman D.B. Targets and mechanisms of action of anticancer drugs. M.: Practical Medicine. 2014; 336 p. [in Russian]
24. Liang C., Xu L., Song G., Liu Z. Emerging nanomedicine approaches fighting tumor metastasis: animal models, metastasis-targeted drug delivery, phototherapy, and immunotherapy. *Chem Soc Rev*. 2016 Nov 7; 45 (22): 6250–6269.
25. Moskal'yeva E.Yu., Semochkina Yu.P., Rodina A.V., Severin S.E. Somatostatin analogues as vector molecules to create a targeted anticancer drugs. *Molecular Medicine*. 2014; 1: 3–12. [in Russian]
26. Gelperina S.E., Smirnova Z.S., Skidan I.N., Kroiter I. Study of nanosomal form of doxorubicin. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2004; 3(3): 56–64. [in Russian]

Received 10.01.17

Accepted 1.02.17

ABOUT THE AUTHORS

Zaborovskiy Andrey V., MD, PhD, Associate Professor, Pharmacology Department, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov (Moscow, Russia). E-mail: azabor@mail.ru. SPIN-code: 9592-2405.

Gurevich Konstantin G., MD, DSc, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov (Moscow, Russia). E-mail: kgurevich@mail.ru. SPIN-code: 4344-3045.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-66-70

УДК: 616.345-006.6-08-033.2:611.36

Для цитирования: Загайнов А.С., Шелехов А.В., Дворниченко В.В., Расулов Р.И., Зубков Р.А. Результаты комплексного лечения колоректального рака с билатеральным метастатическим поражением печени. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 66–70.

For citation: Zagainov A.S., Shelekhov A.V., Dvornichenko V.V., Rasulov R.I., Zubkov R.A. Treatment outcomes of colorectal cancer with bilateral liver metastases. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 66–70.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С БИЛАТЕРАЛЬНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

А.С. Загайнов¹, А.В. Шелехов¹, В.В. Дворниченко², Р.И. Расулов²,
Р.А. Зубков²

ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск, Россия¹

664042, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, e-mail: vv.dvornichenko@gmail.com¹

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»

Минздрава России, г. Иркутск, Россия²

664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100²

Аннотация

Цель исследования – разработать эффективную схему лечения пациентов с синхронными метастазами в печени при колоректальном раке. **Материал и методы.** В исследование включено 126 пациентов, страдающих раком толстой кишки с синхронными метастазами в печени. В основную группу вошли 64 пациента, которым проводились резекция толстой кишки и резекция печени с радиочастотной абляцией метастазов в остающейся части печени и химиоэмболизацией воротной вены, потом им назначали 4 курса системной химиотерапии, после которой выполняли химиоэмболизацию печеночной артерии. В контрольную группу вошли 62 пациента, которым выполняли резекцию толстой кишки без вмешательства на печень, а через 3–4 нед начинали системную химиотерапию. **Результаты.** Послеоперационные осложнения возникли у 18 (28,1 %) пациентов основной и 10 (16,1 %) пациентов контрольной группы. В ходе исследования умерло 6 пациентов, из них 4 – в основной группе, 2 – в контрольной. Из 18 послеоперационных осложнений в основной группе 9 были связаны с резекцией печени. Медиана выживаемости без признаков прогрессирования в основной группе составила 9,01 мес, в контрольной группе – 5,01 мес ($p=0,001$). Медиана общей выживаемости в основной группе составила 13,8 мес, в контрольной группе – 9,8 мес ($p=0,004$). **Заключение.** Используемая в основной группе больных схема комплексного лечения позволяет улучшить показатели выживаемости.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастатическое поражение печени, химиоэмболизация, резекция печени.

Лечение диссеминированного рака толстой кишки не теряет своей актуальности. Метастатическое поражение печени при колоректальном раке наблюдается у 50–60 % пациентов [1, 2]. Общепринятого терапевтического подхода при лечении нерезектабельных метастазов в печени не существует. Выбор методов паллиативной терапии связан с личными предпочтениями онколога и возможностями клиники. Возможно проведение операций на первичной опухоли и метастазах между курсами системной химиотерапии, которая направлена на уменьшение метастазов и позволяет выполнить резекцию печени при первоначально

нерезектабельном процессе [2, 3]. Также оправдано выполнение симультанных операций на печени и толстой кишке [4, 5], поскольку неоадьювантная химиотерапия увеличивает частоту послеоперационной печеночной недостаточности [6].

Цель исследования – разработать эффективную схему лечения пациентов, страдающих колоректальным раком с синхронным билатеральным метастатическим поражением печени.

Материал и методы

Проведено ретроспективное изучение историй болезни пациентов, находившихся на лечении в ГБУЗ

«Областной онкологический диспансер» с колоректальным раком, метастазами в печени, за период с 2002 по 2012 год. В исследование включены 126 больных раком толстой кишки с метастазами в печени на момент диагностики первичной опухоли. Средний возраст больных составил $59,3 \pm 6,4$ года. Первичная опухоль была резектабельна в пределах здоровых тканей. При гистологическом исследовании все опухоли представляли собой аденокарциному кишечного типа. Метастазы поражали обе доли печени, их количество составило 8–10, размеры колебались от 0,5 до 5 см. Для исследования отбирали больных, у которых даже при техническом выполнении процедуры резекции печени объем остающейся паренхимы не превысил бы 20 %. В исследование не включались пациенты с метастазами в другие органы и тяжелыми осложнениями основного заболевания. Во всех случаях диагноз был подтвержден данными эндоскопического исследования и компьютерной томографией. Заключительный диагноз уточнялся после морфологического исследования операционного материала.

До 2007 года при хирургическом лечении выполняли операцию на толстой кишке в стандартном объеме без вмешательства на печени, а через 3–4 нед начинали адъювантную системную химиотерапию. Было пролечено 62 пациента (количество мужчин и женщин было одинаковым). Эта группа была контрольной. Первичная опухоль была локализована в прямой кишке у 17 (27,4 %) пациентов, в ректосигмоидном соединении – у 3 (4,8 %), в слепой кишке – у 6 (9,7 %), в восходящей ободочной кишке – у 10 (16,1 %), в печёночном изгибе ободочной кишки – у 3 (4,8 %), в поперечной ободочной кишке – у 6 (9,7 %), в селезёночном изгибе ободочной кишки – у 2 (3,2 %), в нисходящей ободочной кишке – у 5 (8,1 %), в сигмовидной кишке – у 10 (16,1 %) больных. Выполнялись следующие операции: передняя резекция прямой кишки, экстирпация прямой кишки, сигмоидэктомия, гемиколэктомия слева, резекция поперечной ободочной кишки, гемиколэктомия справа. Затем проводили 4–6 курсов системной химиотерапии по схемам FOLFIRE и FOLFOX4.

С 2007 года для хирургического лечения такой группы пациентов мы используем более агрессивный подход, когда проводится резекция толстой кишки с регионарным лимфатическим коллектором и резекция печени со стороны наибольшего поражения и наиболее крупных очагов. Кроме того, во время операции проводится радиочастотная абляция метастазов в остающейся части печени для снижения объема опухолевой массы. Потом выделяем воротную вену и пункционно вводим раствор липиодола с 50 мг доксорубина. Второй этап лечения начинали через 1 мес после операции – назначали 4 курса системной химиотерапии по

схеме FOLFIRE и FOLFOX4. После завершения 4-го курса системной химиотерапии выполняли химиоэмболизацию печёночной артерии под контролем ангиографии из трансфеморального доступа. Для этого использовали смесь 10 мл липиодола с 50 мг доксорубина.

В основную группу вошло 64 пациента, из них мужчин – 31 (48,4 %), женщин – 33 (51,6 %). Первичная опухоль была локализована в прямой кишке у 19 (29,7 %) пациентов, в ректосигмоидном соединении – у 4 (6,3 %), в слепой кишке – у 4 (6,3 %), в восходящей ободочной кишке – у 9 (14,1 %), в печёночном изгибе ободочной кишки – у 2 (3,1 %), в поперечной ободочной кишке – у 7 (10,9 %), в селезёночном изгибе ободочной кишки – у 2 (3,1 %), в нисходящей ободочной кишке – у 7 (10,9 %), в сигмовидной кишке – у 10 (15,6 %).

В ходе лечения пациентам выполнялись стандартные хирургические вмешательства на толстой кишке: передняя резекция прямой кишки, экстирпация прямой кишки, сигмоидэктомия, гемиколэктомия слева, резекция поперечной ободочной кишки, гемиколэктомия справа. При вмешательстве на печени выполнялись следующие операции: гемигепатэктомия справа и слева, левая латеральная секционэктомия, правая задняя секционэктомия, левая медиальная секционэктомия, бисектэктомия, сегментэктомия, сегментэктомия, атипичные резекции печени. Гемигепатэктомия выполнена 35 (54,7 %) пациентам. Все остающиеся метастазы в печени подвергались радиочастотной термоабляции. Также во всех случаях производили химиоэмболизацию воротной вены.

При оценке непосредственных результатов лечения анализировались длительность послеоперационного койко-дня, наличие и характер послеоперационных осложнений, послеоперационная летальность, а также частота токсических эффектов химиотерапии III и IV степени в группах. Отдаленные результаты лечения оценивали по показателям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета программ Statistica 6.0 компании StatSoft с применением методов непараметрической статистики. Для оценки количественных показателей применяли критерий Манна – Уитни. Для описания показателей выживаемости пользовались актуариальными методами. С целью оценки функции выживания использовали метод множительных оценок Каплана – Майера, а также медиану выживания. Для оценки различий функции выживаемости в группах использовали логарифмический ранговый критерий. Во всех случаях различия между группами считали значимыми при вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Послеоперационные осложнения возникли в основной группе у 18 (28,1 %), в контрольной – у 10 (16,1 %) пациентов. При этом наблюдались острая печёночная недостаточность, наружный желчный свищ, тромбоэмболия легочной артерии, нагноение послеоперационного шва, послеоперационное кровотечение, несостоятельность кишечного анастомоза, абсцесс малого таза, инфаркт миокарда, госпитальная пневмония. В основной группе частота послеоперационных осложнений была значимо выше ($p=0,004$), что произошло за счет патологических состояний, связанных с резекцией печени. Действительно, в основной группе 9 (14,1 %) из 18 послеоперационных осложнений были связаны с резекцией печени: острая печёночная недостаточность возникла в 6 (9,4 %), наружный желчный свищ – в 3 (4,7 %) наблюдениях. Все случаи острой печёночной недостаточности возникали после гемипатэктомии.

В послеоперационном периоде в основной группе умерло 4 (6,3 %), в контрольной – 2 (3,2 %) пациента. Причинами смерти в основной группе явилась острая печёночная недостаточность – у 1 (1,6 %), несостоятельность кишечного анастомоза – у 2 (3,2 %), тромбоэмболия легочной артерии – у 1 (1,6 %) больного. В контрольной группе оба пациента погибли вследствие несостоятельности кишечного анастомоза. По количеству летальных исходов статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p>0,05$).

Мы сравнили исследуемые группы по возникновению осложнений операций на толстой кишке. По этому фактору группы не различались ($p>0,05$), что позволило заключить, что выполнение одновременных резекций на печени и толстой кишке при метастатическом колоректальном раке не ведет к увеличению риска несостоятельности кишечного анастомоза. Увеличение общего ко-

личества осложнений при подобных операциях определяется увеличением осложнений, связанных с резекцией печени. К такому же выводу пришли сотрудники Института диагностики и лечения рака в Турине (Италия), опубликовавшие своё исследование в 2007 г. [4].

Побочные эффекты адьювантной химиотерапии III и IV степеней в основной группе развились у 5 (7,8 %) пациентов, в контрольной группе – у 7 (11,3 %) больных. Различия не были статистически значимыми ($p=0,507$). Кроме того, пациентам основной группы выполнялась химиоэмболизация печеночной артерии, при которой серьезных осложнений не наблюдалось. Это согласуется с литературными источниками, согласно которым доля тяжелых осложнений этого метода не превышает 3–5 % [7, 8].

В основной группе медиана выживаемости без признаков прогрессирования составила 9,0 мес, в контрольной группе – 5,0 мес. Однолетняя выживаемость без признаков прогрессирования в основной группе составила 38,3 %, двухлетняя – 6,6 %; в контрольной группе одногодичная выживаемость составила 11,6 %, два года ни один из пациентов не пережил, различия статистически значимы ($p=0,001$).

Медиана общей выживаемости пациентов основной группы составила 13,8 мес, в контрольной группе – 9,8 мес. Однолетняя общая выживаемость в основной группе составила 60,9 %, в контрольной – 41,9 %; двухлетняя – 17,2 % и 6,5 %; трехлетняя – 4,7 % и 0 % соответственно, различия между группами статистически значимы ($p=0,004$).

Таким образом, использованная в основной группе схема комплексного лечения показала свою эффективность, что подтвердилось увеличением показателей выживаемости без признаков прогрессирования и общей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Venderbosch S., de Wilt J.H., Teerenstra S., Loosveld O.J., van Bochove A., Sinnige H.A., Creemers G.J., Tesselar M.E., Mol L., Punt C.J., Koopman M. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol.* 2011 Nov; 18 (12): 3252–60. doi: 10.1245/s10434-011-1951-5.
2. Chua T.C., Saxena A., Liauw W., Kokandi A., Morris D.L. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2010 Feb; 17 (2): 492–501. doi: 10.1245/s10434-009-0781-1.
3. Cui Y., Li H., Wu Q., Zhang T., Kong D., Song T., Ru T., Chen P., Li Q. Treatment of colorectal cancer with unresectable synchronous liver-only metastases with combined therapeutic modalities. *J Gastrointest Surg.* 2011 Feb; 15 (2): 285–93. doi: 10.1007/s11605-010-1357-x.
4. Capussotti L., Ferrero A., Viganò L., Ribero D., Lo Tesoriere R., Polastri R. Major Liver Resections Synchronous with Colorectal Sur-

gery. *Annals of Surgical Oncology.* 2007; 14 (1): 195–201. doi: 10.1245/s10434-006-9055-3.

5. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Циторедуктивные операции (Нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции? Практическая онкология. 2014; 15 (2): 93–100.

6. Karoui M., Viganò L., Goyer P., Ferrero A., Luciani A., Aglietta M., Delbaldo C., Cirillo S., Capussotti L., Cherqui D. Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases. *Br J Surg.* 2010 Sep; 97 (9): 1354–62. doi: 10.1002/bjs.7128.

7. Gonsalves C.F., Brown D.B. Chemoembolization of hepatic malignancy. *Abdom Imaging.* 2009 Sep-Oct; 34 (5): 557–65. doi: 10.1007/s00261-008-9446-y.

8. Афанасьев С.Г., Тузиков С.А. Нерезектабельные опухоли печени (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал.* 2006; 1: 49–54.

Поступила 30.11.16
Принята в печать 16.01.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Загайнов Александр Сергеевич, врач отделения абдоминальной онкологии, Областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия). E-mail: allexw@yandex.ru. SPIN-код: 7911-9763.

Шелехов Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе, Областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия). E-mail: avshirkru@yandex.ru. SPIN-код: 1429-3564.

Дворниченко Виктория Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России (г. Иркутск, Россия). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com. SPIN-код: 9628-8656.

Расулов Родион Исмагилович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России (г. Иркутск, Россия). E-mail: gava@yandex.ru. SPIN-код: 9947-8656.

Зубков Роман Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России (г. Иркутск, Россия). E-mail: rzub@yandex.ru. SPIN-код: 3154-3860.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

TREATMENT OUTCOMES OF COLORECTAL CANCER WITH BILATERAL LIVER METASTASES

A.S. Zagainov¹, A.V. Shelekhov¹, V.V. Dvornichenko², R.I. Rasulov²,
R.A. Zubkov²

Irkutsk Cancer Hospital, Irkutsk¹

32, Frunze Street, 664042-Irkutsk, Russia, e-mail: vv.dvornichenko@gmail.com¹

Department of Oncology of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, Irkutsk²

100, Yubileyniy District, 664049- Irkutsk, Russia²

Abstract

The purpose of the research: to develop an effective treatment regimen for patients with synchronous liver metastases from colorectal cancer. **Material and methods.** The study included 126 patients with colon cancer and synchronous liver metastases. The patients were divided into two groups. Group I consisted of 64 patients, who underwent resection of the colon and hepatic resection with radiofrequency ablation of metastases in the remaining portion of the liver and portal vein chemoembolization. Then, they received 4 courses of systemic chemotherapy followed by hepatic artery chemoembolization. Group II (the control group) consisted of 62 patients, who underwent resection of the colon without hepatic resection. Systemic chemotherapy was administered 3-4 weeks after resection of the colon. **Results.** Postoperative complications occurred in 18 (28.1 %) patients of Group I and in 10 (16.1 %) patients of Group II. Six patients died (4 patients in Group I and 2 patients in Group II). Of the 18 postoperative complications occurred in Group I, 9 were related to hepatic resection. The median progression-free survival time was 9.0 months in Group I patients and 5.0 months in Group II patients, $p=0.001$. The median overall survival time was 13.8 months and 9.8 months in patients of Group I and Group II, respectively ($p=0.004$). **Conclusion.** Treatment options used for Group I patients resulted in improved survival rates.

Key words: colorectal cancer, metastatic liver disease, chemoembolization, hepatic resection.

REFERENCES

1. Venderbosch S., de Wilt J.H., Teerenstra S., Loosveld O.J., van Bochove A., Sinnige H.A., Creemers G.J., Tesselaar M.E., Mol L., Punt C.J., Koopman M. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol.* 2011 Nov; 18 (12): 3252-60. doi: 10.1245/s10434-011-1951-5.
2. Chua T.C., Saxena A., Lian W., Kokandi A., Morris D.L. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2010 Feb; 17 (2): 492-501. doi: 10.1245/s10434-009-0781-1.
3. Cui Y., Li H., Wu Q., Zhang T., Kong D., Song T., Ru T., Chen P., Li Q. Treatment of colorectal cancer with unresectable synchronous liver-only metastases with combined therapeutic modalities. *J Gastrointest Surg.* 2011 Feb; 15 (2): 285-93. doi: 10.1007/s11605-010-1357-x.
4. Capussotti L., Ferrero A., Vigano L., Ribero D., Lo Tesoriere R., Polastri R. Major Liver Resections Synchronous with Colorectal Surgery. *Annals of Surgical Oncology.* 2007; 14 (1): 195-201. doi: 10.1245/s10434-006-9055-3.
5. Karoui M., Vigano L., Goyer P., Ferrero A., Luciani A., Aglietta M., Delbaldo C., Cirillo S., Capussotti L., Cherqui D. Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases. *Br J Surg.* 2010 Sep; 97 (9): 1354-62. doi: 10.1002/bjs.7128.
6. Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Ju. Cytoreductive surgery (Should the primary tumor be removed? (What is the optimal cytoreduction?). *Prakticheskaja onkologija.* 2014; 15 (2): 93-100. [in Russian]
7. Gonsalves C.F., Brown D.B. Chemoembolization of hepatic malignancy. *Abdom Imaging.* 2009 Sep-Oct; 34 (5): 557-65. doi: 10.1007/s00261-008-9446-y.
8. Afanasyev S.G., Tuzikov S.A. Inoperable liver tumors (literature review). *Siberian Journal of Oncology.* 2006; 1: 49-54. [in Russian]

Received 30.11.16
Accepted 16.01.17

ABOUT THE AUTHORS

Zagaynov Alexandr S., MD, Surgeon, Abdominal Department, Irkutsk Regional Oncology Hospital (Irkutsk, Russia). E-mail: allexw@yandex.ru. SPIN-code: 7911-9763.

Shelekhov Alexey V., MD, DSc, Deputy Chief Physician, Irkutsk Regional Oncology Hospital (Irkutsk, Russia). E-mail: avshirkru@yandex.ru. SPIN-code: 1429-3564.

Dvornichenko Viktoria V., MD, DSc, Professor, Oncology Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (Irkutsk, Russia). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com. SPIN-code: 9628-8656.

Rasulov Rodion I., MD, DSc, Professor, Oncology Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (Irkutsk, Russia). E-mail: gava@yandex.ru. SPIN-code: 9947-8656.

Zubkov Roman A., MD, PhD, Oncology Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (Irkutsk, Russia). E-mail: rzub@yandex.ru. SPIN-code: 3154-3860.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Ложков А.А., Важенин А.В., Шарабура Т.М., Кулаев К.И., Зуйков К.С., Юсупов И.М., Мозерова Е.Я., Давыдова О.Н., Пименова М.М., Сыролева К.Н., Максимовская А.Ю. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 71–75.

For citation: Lozhkov A.A., Vazhenin A.V., Sharabura T.M., Kulaev K.I., Zuykov K.S., Usupov I.M., Mozerova E.Y., Davidova O.N., Pimenova M.M., Siroleva K.N., Maksimovskaya A.U. Treatment outcomes of external beam radiotherapy combined with high-dose-rate brachytherapy in patients with esophageal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 71–75.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПИЩЕВОДА С ПРИМЕНЕНИЕМ БРАХИТЕРАПИИ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ

А.А. Ложков¹, А.В. Важенин^{1,2}, Т.М. Шарабура^{1,2}, К.И. Кулаев^{1,2}, К.С. Зуйков¹, И.М. Юсупов¹, Е.Я. Мозерова^{1,2}, О.Н. Давыдова¹, М.М. Пименова^{1,2}, К.Н. Сыролева¹, А.Ю. Максимовская¹

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск, Россия¹
454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42. E-mail: al615@mai.ru¹

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия²
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64²

Аннотация

Проведено сравнительное исследование с включением 82 пациентов, страдающих раком пищевода, получивших самостоятельный курс лучевой терапии. В первую группу вошли 30 пациентов, получивших сочетанную лучевую терапию с брахитерапией, во 2-ю группу – 30 пациентов, получивших дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) до суммарной дозы 60–70 Гр, у 22 пациентов 3-й группы суммарная доза ДЛТ была ограничена 40–50 Гр. Результаты лечения оказались лучше в группе сочетанной лучевой терапии, в то время как значение суммарной дозы ДЛТ не повлияло на показатели выживаемости. Двухлетняя общая выживаемость в сравниваемых группах составила 36, 12 и 12 %, медиана общей выживаемости – 15,7; 9,7 и 6,6 мес соответственно.

Ключевые слова: рак пищевода, брахитерапия, лучевая терапия.

Рак пищевода (РП) является одним из наиболее прогностически неблагоприятных онкологических заболеваний. В течение одного года с момента постановки диагноза погибает до 60 % пациентов [1], пятилетняя выживаемость не превышает 10–15 % [2]. К моменту выявления заболевания 40–60 % больных РП пациентов не подлежат хирургическому лечению [3]. Среди оперированных пациентов лишь в 50–60 %, что составляет не более 15 % от всех вновь диагностированных случаев, имеется микроскопически подтвержденный «чистый» край резекции, в 70–80 % случаев выявляются метастазы в регионарных лимфатических узлах [4].

Эффективность самостоятельной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) невысока, местный ответ удается получить не более чем у 40 % пациентов, двухлетняя общая выживаемость не превышает 29 % [5]. Проведение одновременной химиолучевой терапии (ХЛТ) позволяет увеличить показатели 2-летней общей выживаемости до 35–40 %. Более агрессивная ХЛТ характеризу-

ется высокой токсичностью, лучевые реакции III степени развиваются у 44 %, IV степени – у 20 % пациентов [6].

Попытки улучшить результаты лечения за счет увеличения суммарной очаговой дозы сопряжены с увеличением риска лучевых осложнений из-за близости критических органов с низкой толерантностью к ионизирующему излучению [7]. Современные технологии ДЛТ, такие как 3D конформная и модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT), позволили повысить безопасность лечения в диапазоне доз от 50 Гр до 60 Гр, что недостаточно для обеспечения стойкого локального контроля при лучевом лечении рака пищевода. Внутрисветная (или эндолюминальная) брахитерапия с использованием источников высокой мощности дозы (HDR) находит все большее применение в лечении рака пищевода благодаря таким преимуществам, как локальное воздействие на опухоль без значительной лучевой нагрузки на окружающие ткани [8].

Материал и методы

В период с 2008 по 2015 г. 82 больных плоскоклеточным раком грудного отдела пищевода T₃₋₄N₀₋₁M₀ стадии в связи с отказом от хирургического лечения получили самостоятельный курс лучевой терапии. Основную группу составили 30 пациентов, получивших курс сочетанной лучевой терапии, включавшей ДЛТ и брахитерапию высокой мощности дозы, за период с 2011 по 2015 г. Вторую группу составили 30 пациентов, получивших самостоятельный курс дистанционной лучевой терапии до суммарной очаговой дозы 60–70 Гр за период с 2008 по 2011 г. В 3-ю группу вошли 22 пациента, у которых дистанционная лучевая терапия была ограничена дозой 40–50 Гр. Во всех группах преобладали мужчины, средний возраст составил 64 ± 1 год.

Всем пациентам на первом этапе проводилась дистанционная лучевая терапия до суммарной дозы 40–50 Гр за 18–25 фракций. В объем облучения включалась опухоль пищевода, определяемая при рентгенографии, с отступом до 5 см в краниокаудальном направлении и до 2 см в латеральных направлениях. Суммарная доза 30 Гр подводилась с 2 встречных противолежащих полей с последующим трехпольным облучением. После купирования лучевых реакций в течение 2–3 нед пациентам первой группы выполнялся этап внутрисполостной брахитерапии, пациенты второй группы получали 2-й этап ДЛТ до суммарной дозы 60–70 Гр. Пациентам 3-й группы дополнительное облучение не проводилось.

Подготовка к брахитерапии проводилась на рентгеновском симуляторе. На кожу передней грудной стенки выводились границы области сужения пищевода, определяемые рентгеноскопически при контрастировании пищевода сульфатом бария. Установка гибкого пластикового эндостата производилась под местным обезболиванием с визуальным контролем в процессе ФГС. Основным условием являлось проведение эндостата дистальнее опухоли на 2–3 см. При невозможности эндоскопической визуализации дистального края опухоли вследствие стеноза эндостат устанавли-

вался при помощи металлического проводника с учетом длины согласно данным рентгеноскопии. Эндостат фиксировался при помощи специального загубника. На следующем этапе выполнялся рентгенологический контроль положения эндостата в двух проекциях. Предварительно в эндостат вводился проводник с рентгеноконтрастными метками, имитирующими положение радиоактивного источника, на коже пациента закрепляли рентгеноконтрастные метки на уровне границ области сужения пищевода. Полученные данные в электронном виде передавались в планирующую систему, где производилась трехмерная реконструкция эндостата. Расчет дозы выполнялся на расстоянии 0,5 мм от стенки эндостата (диаметр эндостата составлял 1,2 см) и на 20 мм от границ опухоли по длине (рис.1). Внутрисполостное облучение осуществлялось на аппарате Multisource с источником излучения ⁶⁰Со.

Схема внутрисполостной брахитерапии включала подведение 14 Гр за 2 фракции по 7 Гр 1 раз в неделю или 15 Гр за 3 фракции по 5,0 Гр 2 раза в неделю, что соответствовало по изоэффекту 24 Гр традиционного фракционирования. Общая суммарная доза сочетанной лучевой терапии с учетом дистанционного этапа соответствовала 64–70 изоГр традиционного фракционирования.

Результаты и обсуждение

В процессе проведения внутрисполостной брахитерапии осложнений не было. При контрольном осмотре через 1 мес уменьшение выраженности дисфагии в первой группе отметили 70 % пациентов, во второй группе – 54 %, в третьей – 23 %. При рентгеноскопии положительный эффект зафиксирован в 80, 52 и 38 % случаев соответственно, в том числе у 5 пациентов из 1-й группы и 2 пациентов из 2-й группы достигнута полная регрессия (таблица).

Наиболее серьезными осложнениями прогрессирования опухолевого процесса являлось формирование пищеводного свища и эрозия крупных сосудов с массивным кровотечением. Пищеводный свищ диагностирован в первой группе – у 4, во вто-

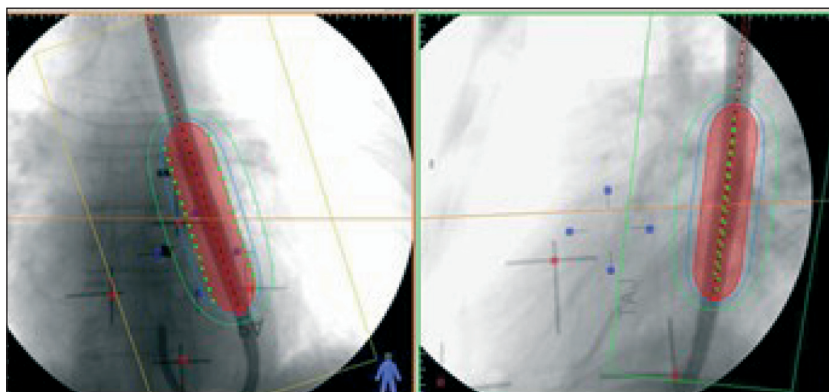


Рис. 1. Пример дозного распределения при проведении брахитерапии

Таблица

Оценка клинического эффекта лечения по результатам рентгеноконтрастного исследования

Оценка эффекта по критериям RESIST	Количество больных		
	ДЛТ + брахитерапия	ДЛТ, СОД 60–70 Гр	ДЛТ, СОД 40–50 Гр
Полный эффект	5 (16,6 %)	2 (6,6 %)	1 (4,5 %)
Частичный регресс	19 (63,3 %)	14 (46,6 %)	8 (36,3 %)
Стабилизация	4 (13,3 %)	10 (33,3 %)	7 (31,8 %)
Отрицательная динамика	2 (6,6 %)	4 (13,3 %)	6 (27,2 %)

рой группе – у 6, в третьей группе – у 5 больных. Массивное кровотечение из опухоли развилось в первой группе – у 1, во второй группе – у 3, в третьей группе – у 2 пациентов. Лишь у одного пациента из первой группы удалось добиться эндоскопического гемостаза с последующим продолжением адъювантной химиотерапии, в остальных случаях кровотечение явилось причиной смерти. Отдаленные метастазы за время наблюдения возникли в первой группе – у 3 пациентов, во второй группе – у 4, в третьей группе – у 3 больных. При этом у 1 пациента из первой группы на фоне полной резорбции опухоли пищевода диагностированы метастазы в головной мозг, что в последующем послужило причиной смерти. В итоге, показатели общей двухлетней выживаемости в 1-й группе составила 36 % против 12 % во 2-й группе ($p=0,03$) и 12 % в 3-й группе ($p=0,002$) (рис. 2). Медиана общей выживаемости составила 15,7; 9,7 и 6,6 мес соответственно.

В первой и второй группах подведенная доза по изодозе была сопоставима и составляла 60–70 изодоз. Несмотря на это, локальный контроль оказался выше у пациентов, получивших брахитерапию. Аналогичные результаты получили E. Rosenblatt et al. [9], которые наблюдали уменьшение выраженности дисфагии в 82,7 % против 66,7 % за счет добавления брахитерапии к дистанционной лучевой терапии.

В ранних исследованиях, посвященных брахитерапии рака пищевода, сообщалось о высокой токсичности лечения при применении высоких разовых доз. Так, пациенты, получившие 10 Гр от высокодозной брахитерапии за 1 фракцию в качестве буста к ДЛТ, имели большую медиану выживаемости (21 мес) по сравнению с пациентами, получившими 15 Гр (11 мес) [10]. В представленном исследовании суммарная доза брахитерапии 14–15 Гр за 2–3 фракции не привела к увеличению риска осложнений в сравнении с одной только дистанционной лучевой терапией. В то же время увеличение суммарной дозы от 40–50 Гр до 60–70 Гр

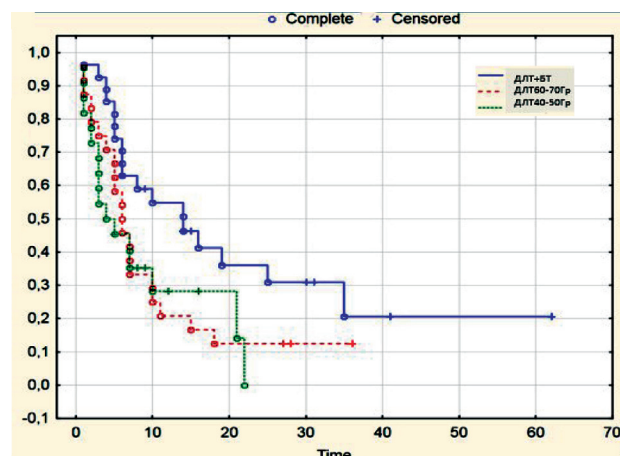


Рис. 2. Показатели общей выживаемости в сравниваемых группах

за счет дистанционной лучевой терапии не привело к улучшению общей выживаемости, что, вероятно, обусловлено кардинальной токсичностью, сопутствующей большей дозе ДЛТ. В частности, в исследовании RTOG 94-05 при сравнении суммарных доз 50,4 Гр и 64,8 Гр, подведенных дистанционно к опухоли пищевода с использованием 2D планирования, отмечено значительное увеличение смертности с увеличением суммарной дозы [11].

Заключение

Проведение сочетанной лучевой терапии с применением брахитерапии с высокой мощностью дозы у больных раком грудного отдела пищевода отличается высокой эффективностью и приводит в 70 % случаев к уменьшению дисфагии и в 80 % случаев к достижению объективного ответа. Добавление к дистанционной лучевой терапии брахитерапии в дозе 14–15 Гр за 2–3 фракции без увеличения риска осложнений привело к росту двухлетней выживаемости с 12 % до 36 %. Увеличение суммарной дозы дистанционной лучевой терапии свыше 50 Гр не улучшает результаты лечения рака пищевода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. М., 2011; 188.
2. Мерабишвили В.М. Заболеваемость, смертность и анализ эффективности организации онкологической помощи больным раком пищевода. Вопросы онкологии 2013; 59 (1): 30–40.
3. Давыдов М.И., Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е. Рак пищевода: современные подходы к диагностике и лечению. Русский медицинский журнал. 2006; 14: 1006–1015.

4. Iyer R., Wilkinson N., Demmy T., Javle M. Controversies in the multimodality management of locally advanced esophageal cancer: Evidence-based review of surgery alone and combined-modality therapy. Ann Surg Oncol. 2004 Jul; 11 (7): 665–73. doi: 10.1245/ASO.2004.10.026.

5. Канаев С.В., Щербаков А.М., Тюреева Е.И., Аванесян А.А. Консервативное лечение местно-распространенного и неоперабельного рака пищевода: возможности и перспективы. Вопросы онкологии. 2012; 58 (2): 199–202.

6. Wong R., Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (2): CD002092. doi: 10.1002/14651858.CD002092.

7. Steel G.G. Basic clinical radiobiology. Oxford University Press, New York. 2007; 131.

8. Алиев Д.А., Исаев И.Г., Насирова Г.Г., Кулиева Н.Г., Акперов К.С., Казиева Р.Р. Внутриволостная лучевая терапия рака пищевода с применением источника высокой мощности дозы Ir192. *Медицинские новости*. 2014; 8 (239): 53–56.

9. Rosenblatt E., Jones G., Sur R.K., Donde B., Salvajolif J.V., Ghosh-Laskarg S., Frobeh A., Suleimani A., Xiaoj Z., Nagk S. Adding external beam to intra-luminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell esophageal cancer: a prospective multicentre randomized

trial of the International Atomic Energy Agency. *Radiother Oncol* 2010; 97 (3): e488–494.

10. Aggarwal A., Harrison M., Glynne-Jones R., Sinha-ray R., Cooper D., Hoskin P.J. Combination External Beam Radiotherapy and Intraluminal Brachytherapy for Non-radical Treatment of Oesophageal Carcinoma in Patients not Suitable for Surgery or Chemoradiation. *Clinical Oncology*. 2015; 27: 56–64.

11. Kachnic L.A., Winter K., Wasserman T., Kelsen D., Ginsberg R., Pisansky T.M., Martenson J., Komaki R., Okawara G., Rosenthal S.A. Longitudinal quality-of-life analysis of RTOG 94-05(int 0123): a phase III trial of definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2011; 4 (2): 45–52.

Поступила 10.01.17
Принята в печать 1.02.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ложков Алексей Александрович, врач-радиотерапевт, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (Челябинск, Россия). E-mail: al615@mail.ru. SPIN-код: 5652-3448.

Важенин Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, академик РАН, заслуженный врач РФ, профессор, главный врач Челябинского областного клинического онкологического диспансера; заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия). E-mail: onco74@chelonc.ru. SPIN-код: 1350-9411.

Шарабура Татьяна Михайловна, кандидат медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением общего профиля, Челябинский областной клинический онкологический диспансер; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия). E-mail: tatyana1612@yandex.ru. SPIN-код: 5652-3448.

Кулаев Константин Иванович, заведующий эндоскопическим отделением, врач-эндоскопист, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (Челябинск, Россия).

Зуйков Константин Сергеевич, врач-эндоскопист, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (Челябинск, Россия).

Юсупов Ильядар Махмудович, врач-эндоскопист, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (Челябинск, Россия).

Мозерова Екатерина Яковлевна, кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт, Челябинский областной клинический онкологический диспансер; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия).

Давыдова Ольга Николаевна, врач-радиотерапевт, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (Челябинск, Россия).

Пименова Марина Михайловна, врач-радиотерапевт, Челябинский областной клинический онкологический диспансер; лаборант кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия).

Сыролева Ксения Николаевна, врач-радиотерапевт, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (Челябинск, Россия).

Максимовская Алена Юрьевна, врач-радиотерапевт, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (Челябинск, Россия).

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

TREATMENT OUTCOMES OF EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY COMBINED WITH HIGH-DOSE-RATE BRACHYTHERAPY IN PATIENTS WITH ESOPHAGEAL CANCER

A.A. Lozhkov¹, A.V. Vazhenin^{1,2}, T.M. Sharabura^{1,2}, K.I. Kulaev^{1,2}, K.S. Zuykov¹, I. M. Usupov¹, E.Y. Mozerova^{1,2}, O.N. Davidova¹, M.M. Pimenova^{1,2}, K.N. Siroleva¹, A.U. Maksimovskaya¹

Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center, Chelyabinsk, Russia¹
42, Bluhera Street, 454087-Chelyabinsk, Russia. E-mail: al615@mail.ru¹
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia²
64, Vorovskogo Street, 454092-Chelyabinsk, Russia²

Abstract

Between 2008 and 2015, 82 patients with inoperable esophageal cancer were treated with radiation therapy. The patients were divided into 3 groups. Group I consisted of 30 patients, who received external beam radiation therapy (EBRT) in combination with brachytherapy. Group II and group III patients (30 and 22 patients, respectively) received EBRT alone. Patients of group II received EBRT at a total dose of 60–70 Gy and patients of group III received EBRT at a total dose of 40–50 Gy. Treatment outcomes were better in patients treated with combination of EBRT and brachytherapy than in patients treated with EBRT alone. There was no significant difference between groups 2 and 3 with regard to their survival rates. Two-year overall survival rates in group I, II and III were 36 %, 12 % and 12 % and the median overall survival time was 15.7; 9.7 and 6.6 months, respectively.

Key words: esophageal cancer, brachytherapy, radiation therapy.

REFERENCES

1. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Cancer care in Russia in 2010. M., 2011; 188. [in Russian]
2. Merabishvili V.M. Esophageal cancer incidence and mortality. Problems in Oncology. 2013; 59 (1): 30–40. [in Russian]
3. Davydov M.I., Stilidi I.S., Ter-Ovanesov M.D., Polotaskiy B.E. Esophageal cancer: current approaches to diagnosis and treatment. Russian Medical Journal. 2006; 14: 1006–1015. [in Russian]
4. Iyer R., Wilkinson N., Demmy T., Javle M. Controversies in the multimodality management of locally advanced esophageal cancer: Evidence-based review of surgery alone and combined-modality therapy. Ann Surg Oncol. 2004 Jul; 11 (7): 665–73. doi: 10.1245/ASO.2004.10.026.
5. Kanaev S.V., Shcherbakov A.M., Tyuryaeva E.I., Avenesyan A.A. Conservative treatment for locally advanced and inoperable esophageal cancer. Problems in Oncology. 2012; 58 (2): 199–202. [in Russian]
6. Wong R., Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. Cochrane Database Syst Rev. 2001; (2): CD002092. doi: 10.1002/14651858.CD002092.
7. Steel G.G. Basic clinical radiobiology. Oxford University Press, New York. 2007; 131.
8. Aliev D.A., Isaev I.G., Nasirova G.G., Kulieva N.G., Akperov K.S., Kazieva R.R. High-dose-rate intracavitary radiation therapy using Ir192 for esophageal cancer. Medical news. 2014; 8 (239): 53–56. [in Russian]
9. Rosenblatt E., Jones G., Sur R.K., Donde B., Salvajoli J.V., Ghosh-Laskarg S., Frobeh A., Suleimani A., Xiaoj Z., Nagk S. Adding external beam to intra-luminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell esophageal cancer: a prospective multicentre randomized trial of the International Atomic Energy Agency. Radiother Oncol 2010; 97 (3): e488–494.
10. Aggarwal A., Harrison M., Glynne-Jones R., Sinha-ray R., Cooper D., Hoskin P.J. Combination External Beam Radiotherapy and Intraluminal Brachytherapy for Non-radical Treatment of Oesophageal Carcinoma in Patients not Suitable for Surgery or Chemoradiation. Clinical Oncology. 2015; 27: 56–64.
11. Kachnic L.A., Winter K., Wasserman T., Kelsen D., Ginsberg R., Pisansky T.M., Martenson J., Komaki R., Okawara G., Rosenthal S.A. Longitudinal quality-of-life analysis of RTOG 94-05(int 0123): a phase III trial of definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. Gastrointest Cancer Res. 2011; 4 (2): 45–52.

Received 10.01.17

Accepted 1.02.17

ABOUT THE AUTHORS

Lozhkov Alexey A., MD, radiation therapist, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center, (Chelyabinsk, Russia). E-mail: al615@mai.ru. SPIN-code: 5652-3448.

Vazhenin Andrey V., MD, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Chief Physician, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center; Head of the Department of Oncology, Diagnostic Imaging and Radiation Therapy, South Ural State Medical University, (Chelyabinsk, Russia). E-mail: onco74@chelconco.ru. SPIN-code: 1350-9411.

Sharabura Tatiana M., MD, PhD, Head of Radiation Therapy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center; Lecturer, Department of Oncology, Diagnostic Imaging and Radiation Therapy, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). E-mail: tatyana1612@yandex.ru.

Kulaev Konstantin I., MD, Head of Endoscopy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia).

Zuikov Konstantin S., MD, Physician-endoscopist, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia).

Yusupov Ildar M., MD, Physician-endoscopist, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia).

Mozerova Ekaterina Ya., MD, PhD, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center; Lecturer, Department of Oncology, Diagnostic Imaging and Radiation Therapy, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia).

Davydova Olga N., MD, Radiologist, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia).

Pimenova Marina M., MD, Radiologist, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia).

Syroleva Ksenia N., MD, Radiologist, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia).

Maximovskaya Alyena Yu., Radiologist, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia).

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Дробязгин Е.А., Чикинев Ю.В., Жеравин А.А., Кудрявцев А.С. Паллиативная помощь при дисфагии: ошибки и осложнения. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 76–81.
For citation: Droblyazgin E.A., Chikinev Yu.V., Zheravin A.A., Kudryavtsev A.S. Palliative treatment of dysphagia: wrongs and complications. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 76–81.

ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ДИСФАГИИ: ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Е.А. Дробязгин^{1,2}, Ю.В. Чикинев¹, А.А. Жеравин², А.С. Кудрявцев²

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Новосибирск, Россия¹
630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52, E-mail: evgenyidrob@inbox.ru¹
Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина,
центр онкологии и радиотерапии, г. Новосибирск, Россия²
630055, г. Новосибирск, ул. Речуновская, 15²

Аннотация

Введение. Дисфагия является основным клиническим симптомом при местнораспространенном раке пищевода и кардиального отдела желудка. Лучшим способом восстановления проходимости пищевода является стентирование участка сужения. Литературные данные свидетельствуют о высоком уровне осложнений после стентирования. **Материал и методы.** Представлено ретроспективное двух центровое исследование, в которое были включены 166 пациентов, перенесших эндоскопическое стентирование пищевода за период с 2004 по 2015 г. Возраст больных от 36 до 92 лет. Во всех наблюдениях применялись металлические саморасправляющиеся стенты. В большинстве случаев (81,32 %) предпочтение отдавалось покрытым стентам, с диаметром 22 мм, длиной 120 мм и более. Были проанализированы клинические результаты и осложнения. **Результаты.** Осложнения в процессе установки возникли у 7 пациентов и были связаны с некорректным раскрытием стента. Все осложнения устранены при подтягивании стента в нужное положение. Послеоперационные осложнения возникли у 29 пациентов (миграция – у 9, разрушение покрытия и фрагментация стента – у 5, перелом и миграция – у 2, обструкция – у 1, рецидив дисфагии из-за продолжающегося роста опухоли – у 11). Все осложнения успешно купированы с применением эндоскопических методик. **Выводы.** Полученные данные указывают на необходимость пожизненного наблюдения за пациентами после стентирования.

Ключевые слова: рак пищевода, стентирование пищевода, саморасправляющиеся металлические стенты, паллиативные вмешательства при дисфагии, осложнения стентирования.

Новообразования пищевода и кардии занимают 5–6-е место в структуре онкологических заболеваний в России и мире, составляя 5–7 % от общего числа злокачественных опухолей. Скрытое течение, несвоевременное обращение пациентов в стационар приводят к высокой частоте выявления диссеминированных опухолей, что не позволяет выполнить радикальное хирургическое лечение [1–4]. Дисфагия является основным клиническим симптомом рака пищевода или кардиального отдела желудка и возникает, когда просвет органа сужен на 50–75 % [4–6]. Для восстановления перорального питания предложены различные методики интервенционных эндоскопических вмешательств, таких как реканализация суженного участка органа с использованием лекарственных препаратов, лазера или аргонплазменной коагуляции, бужирование, которые обеспечивают лишь временное улучшение [1, 4, 7, 8].

Лучшим способом восстановления питания и поддержания приема пищи является стентирование

участка сужения. Используемые ранее пластиковые стенты из-за высокой частоты осложнений в настоящее время не применяются. Оптимальным является применение металлических саморасправляющихся стентов из-за большей безопасности установки, меньшей травматичности и лучшего купирования дисфагии [1, 5, 9–13]. Данное вмешательство с успехом выполняется у 86–100 % пациентов со злокачественными заболеваниями пищевода и кардии и в 80–90 % случаев при паранеопластических пищеводно-респираторных свищах [1, 12, 14–16]. Кроме того, стентирование может быть использовано для предоперационной подготовки пациента со злокачественным новообразованием пищевода и кардии как для восстановления нутритивного статуса, так и для проведения неоадьювантной противоопухолевой терапии [6, 14–19].

По мере накопления опыта использования металлических саморасправляющихся стентов в литературе стал обсуждаться вопрос о частоте и тяжести осложнений после их установки, которые

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от причины дисфагии

Диагноз	Число больных
Рак пищевода	89 (53,6 %)
в т.ч. с формированием трахео- или бронхо-пищеводного свища	10 (6,0 %)
Рак кардиального отдела желудка с переходом на пищевод	42 (25,3 %)
Сдавление пищевода извне	11 (6,6 %)
Рецидив рака в эзофагоанастомозе	17 (10,2 %)
в т.ч. после операции по типу Льюис	8 (4,8 %)
- после гастрэктомии	9 (5,4 %)
Рецидив РП после экстирпации пищевода с эзофагогастропластикой	4 (2,4 %)
с поражением эзофагогастроанастомоза и желудочного трансплантата	
Рак культи желудка с переходом на пищевод и гастроэнтероанастомоз	1 (0,6 %)
Прочие причины	2 (1,2 %)

встречаются в 30–50 % случаев. Ранние малые осложнения встречаются у 32–47 % пациентов, «большие» – у 18–37 % [5, 12, 14, 20–24]. При этом у основной массы пациентов осложнения возникают в течение 1 года после вмешательства, а данные по частоте возникновения осложнений существенно разнятся [8, 9, 11, 12, 20]. В частности, рестеноз из-за миграции возникает в 8–35 %, разрушение покрытия стента – в 1–3 % [12, 21, 23, 24]. Таким образом, существует необходимость анализа частоты и характера осложнений после стентирования у больных раком пищевода и кардии с явлениями дисфагии.

Цель исследования – анализ частоты и характера осложнений при использовании металлических саморасправляющихся пищеводных стентов.

Материал и методы

На базе клиники кафедры госпитальной и детской хирургии НГМУ в отделении торакальной хирургии ГБУЗ НСО «ГНОКБ» и центра онкологии и радиотерапии Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е.Н. Мешалкина в период с 2004 по 2015 г. установка металлических саморасправляющихся стентов при дисфагии проведена 166 пациентам (мужчин – 102, женщин – 64). Возраст больных составил от 36 до 92 лет.

Всем пациентам перед выполнением эндоскопического исследования проводилась рентгеноскопия пищевода с бариевой взвесью или водорастворимым контрастным веществом. Диагноз злокачественного новообразования был подтвержден во всех наблюдениях при гистологическом исследовании. Для оценки распространенности опухолевого процесса всем больным выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки с захватом верхнего этажа брюшной полости, а также УЗИ органов брюшной полости.

Рак пищевода (РП) диагностирован у 89 (53,6 %) пациентов (табл. 1), из них в 62 (37,3 %) случаях выявлен плоскоклеточный неороговевающий рак,

у 27 (16,3 %) – аденокарцинома. У большинства обследованных – 75 из 166 (45,2 %) – диагностирована III или IV стадии заболевания, в том числе с наличием прорастания опухоли в трахею или бронхи, ткань легкого, кахексия, что делало невозможным выполнение радикального хирургического вмешательства. У 21 (12,7 %) пациента выявлен РП I или II стадии, но радикальное вмешательство не выполнено из-за тяжелой сопутствующей патологии (ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, последствия острого нарушения мозгового кровообращения). При раке кардиального желудка с переходом на пищевод (n=42, 25,3 %) во всех случаях при гистологическом исследовании выявлена аденокарцинома. У 10 (6,0 %) пациентов с рецидивом опухоли в зоне анастомоза возврат заболевания наблюдался в течение первого года после радикальной операции. В 7 (3,6 %) наблюдениях рецидив опухоли с возникновением дисфагии отмечен в сроки от 1 года до 4 лет после лечения. Все пациенты были оперированы в других лечебных учреждениях и поступали к нам в стационар с дисфагией. При биопсии диагноз злокачественного новообразования был подтвержден. В 11 (6,6 %) случаях причиной дисфагии было сдавление пищевода извне, обусловленное метастатическим поражением лимфоузлов средостения при раке легкого (n=6, 3,6 %), шейки матки (n=1, 0,6 %) и молочной железы (n=3, 1,8 %). В 1 (0,6 %) наблюдении дисфагию вызывала лимфома заднего средостения со сдавлением пищевода (табл. 1). Во всех случаях диагноз подтвержден данными биопсии опухоли соответствующей локализации и компьютерной томографии органов грудной клетки.

Инструментальное расширение суженного участка пищевода перед установкой стента проведено 114 (68,7 %) пациентам. Оптимальным считалось бужирование до использования бужей № 30–34, что позволяло провести эндоскоп через участок сужения, оценить его протяженность и выбрать стент необходимой длины. В большинстве случаев, у 110 (66,3 %) пациентов, бужирование проводилось не-

посредственно перед имплантацией стента. У 163 (98,2 %) пациентов применялись стенты M.I. Tech (Ю. Корея), у 2 (1,2 %) пациентов – Boubella ELLA-CS (Чехия) и у 1 (0,6 %) – Wilson-Cook (США). Предпочтение отдавалось полностью покрытым конструкциям, диаметром 22 мм, длиной 120 мм и более, которые использовались в 135 (81,3 %) случаях.

На этапе освоения методики все вмешательства проводились под рентгенологическим контролем с маркировкой верхней и нижней границ зоны стеноза при помощи рентген-контрастных меток, приклеиваемых к коже. По мере накопления клинического опыта при локализации опухолевого процесса ниже глоточно-пищеводного перехода на 3–4 см, вмешательства выполнялись только под эндоскопическим контролем, что позволило исключить лучевую нагрузку на пациента и врача, выполняющего вмешательство, возможность коррекции положения стента при смещении, неполном раскрытии. Показаниями для выполнения стентирования под рентгенологическим контролем остались случаи с расположением верхнего полюса опухоли на 3–4 см ниже глоточно-пищеводного перехода. При вмешательствах по поводу рака культи желудка с распространением на пищевод и гастроэнтероанастомоз манипуляция выполнялась с использованием двух стентов по типу «стент в стент». При этом на первом этапе стент устанавливался в пищевод и культи желудка. Далее струна-проводник проводилась на 10–15 см ниже гастроэнтероанастомоза в петлю тощей кишки, и под эндоскопическим контролем после проведения через «верхний» стент второго стента в доставочном устройстве проводилось раскрытие последнего.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ SPSS 11.5, Statistica 7.0, MS Excel из пакета MS Office (2003, 2007). Статистическая обработка материала непараметрическим методом проводилась с вычислением критерия χ^2 . В том случае, если частота хотя бы в одной ячейке таблицы ожидаемых частот была меньше или равна 5, то для сравнения частот качественного показателя в двух независимых группах использовали точный критерий Фишера (ТКФ).

Результаты и обсуждение

Осложнения при установке стентов наблюдались у 7 (4,2 %) пациентов. Во всех случаях потребовалось корректировать положение стента из-за недостаточно адекватной установки, путем подтягивания за петлю по верхнему (у 6 (3,61 %) пациентов) или нижнему (у 1 (0,6 %) пациента) краям. Эти осложнения возникали в период освоения методики. Обычно раскрытие стента происходило в течение 1–2 сут от момента установки и контролировалось при рентгеноскопии пищевода и желудка с водорастворимым контрастным веществом. Все пациенты выписывались под наблюдение онколога по месту жительства с

рекомендациями по питанию и указанием на повторное обращение в стационар при возникновении рецидива дисфагии.

Осложнения после имплантации стентов возникли у 29 (17,5 %) пациентов. В ранние сроки после вмешательства чаще всего наблюдалась миграция стента (табл. 2). Обычно она возникала в первые 10–12 дней с момента установки и в большинстве случаев носила частичный характер ($n=5$, 5,4%). В течение первых суток после стентирования миграция диагностирована у 4 пациентов. Во всех случаях ее причиной была «мягкость» опухоли, что приводило к смещению стента в желудок. У 2 пациентов стент был установлен в нужную позицию подтягиванием за нить. В одном наблюдении при полной миграции стента в просвет желудка он был удален после предварительного расширения просвета пищевода, с последующим рестентированием. В одном случае не удалось извлечь стент, было решено оставить его в желудке, произвести расширение просвета пищевода и выполнить рестентирование. Миграция стента наблюдалась только у больных раком кардиального отдела желудка с переходом на пищевод (ТКФ; $p=0,0043$).

В двух (1,2 %) случаях при установке стента в зону глоточно-пищеводного перехода отмечен выраженный болевой синдром, что потребовало удаления стента. В остальных случаях болевой синдром был выражен в течение первых 3–4 сут с момента установки стента, в дальнейшем боли купировались.

В сроки наблюдения от 2 нед до 2 лет после стентирования осложнения возникли у 25 (15,1 %) пациентов. Во всех случаях осложнения скорректированы при эндоскопических вмешательствах. Полное или частичное смещение стента ниже участка сужения было у 4 (2,4 %) пациентов. В трех (1,8 %) случаях дислокация носила частичный характер и была устранена подтягиванием стента – у 1 (0,6 %) пациента, удалением стента с последующим стентированием стентом большего диаметра – у 2 (1,2 %) больных. У одного (0,6 %) пациента стент мигрировал в желудок, что потребовало бужирования суженного участка и рестентирования, поскольку извлечь стент из желудка не удалось. Так же, как и при ранних осложнениях, данная ситуация возникала при стентировании у пациентов с опухолью кардиального отдела желудка с переходом на пищевод (ТКФ; $p=0,0123$).

Нарушение покрытия и/или фрагментация стентов наблюдались у 5 (3,0 %) пациентов, в сроки от 2 до 10 мес после его установки. При этом переломы и миграция фрагментов стента возникли у 2 (1,2 %) больных раком кардиального отдела желудка с переходом на пищевод, через 10 и 12 мес после стентирования. В одном случае дистальный фрагмент мигрировал в желудок, в другом – в культи желудка. По нашему мнению, причиной

Таблица 2

Частота и характер осложнений после стентирования

Вид осложнений	Частота осложнений
Миграция стента	9 (5,4 %)
в т.ч. выше уровня стеноза	2 (1,2 %)
- ниже уровня стеноза	7 (4,2 %)
Разрушение покрытия, фрагментация стента	5 (3,0 %)
Перелом и миграция фрагментов стента	2 (1,2 %)
Выраженный болевой синдром	2 (1,2 %)
Обструкция стента	1 (0,6 %)
Обрастание или вращение опухоли в стент	11 (6,6 %)

возникновения подобного осложнения являлось использование стентов сегментарной конструкции. Такие стенты имеют преимущества по сравнению с цельноплетеными, из-за их большей гибкости, но при этом менее устойчивы к воздействию пищевых масс и кислой среды желудка. В обоих случаях проксимальный и дистальный фрагменты были извлечены с последующим стентированием цельноплетеным стентом.

При фрагментации стентов с нарушением целостности покрытия в 4 (2,4 %) случаях стенты были удалены с рестентированием. У 1 (0,6 %) пациента фрагментация стента носила частичный характер, а повреждения полимерного покрытия не было, и проходимость стента не была нарушена.

Такие ситуации, как обрастание (n=8, 4,8 %) или вращение (n=3, 1,8 %) опухоли в просвет стента, являются следствием прогрессирования основного заболевания. Во всех случаях при появлении дисфагии в сроки от 2 до 24 мес после первого вмешательства выполнялось стентирование по

типу «стент-в-стент». Двум пациентам данная манипуляция была выполнена дважды.

В одном (0,6 %) случае причиной обструкции стента явилось нарушение пищевого режима. Прокладимость стента была восстановлена эндоскопическим доступом.

Таким образом, стентирование пищевода и эзофагоанастомозов является эффективным методом восстановления естественного приема пищи, но с учетом возможных осложнений должно проводиться в учреждениях, имеющих большой опыт лечения этой категории пациентов, что позволяет устранить побочные эффекты с использованием эндоскопических методик. Ряд осложнений (фрагментация, переломы, вращение) являются специфическими при применении металлических саморасправляющихся стентов. В большинстве случаев осложнения возникли через 2 и более недель с момента вмешательства, что требует наблюдения за пациентами в течение всего периода жизни.

ЛИТЕРАТУРА

- Хрусталева М.В., Годжелло Э.А. Выбор способа эндоскопического протезирования бластоматозных поражений пищевода, кардии и пищеводных анастомозов саморасправляющимися стентами. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2011; 2: 14–24.
- Павлов П.В., Соколов В.В., Пирогов С.С., Карпова Е.С., Погорелов Н.Н., Сухин Д.Г. Эндоскопическое стентирование опухолевого стеноза шейного отдела пищевода. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 3 (103): 67–71.
- Афанасьев С.Г., Августиневич А.В., Тузиков С.А., Пак А.В., Волков М.Ю., Савельев И.Н., Фролова И.Г. Результаты комбинированных операций при местно-распространенном раке желудка. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013; 2: 12–15.
- Черемисина О.В., Вусик М.В., Солдатов А.Н., Рейнер И.В. Современные возможности эндоскопических лазерных технологий в клинической онкологии. Сибирский онкологический журнал, 2007; 4: 5–11.
- Balázs A., Kokas P., Lukovich P., Kupcsulik P. Palliative management of malignant oesophageal strictures with endoprosthesis implantation – 25 years experience. Magy Seb. 2011 Dec; 64 (6): 267–76. doi: 10.1556/MaSeb.64.2011.6.1.
- Goenka M.K., White R.E. Esophageal stenting in cancer therapy. Ann N Y Acad Sci. 2014 Sep; 1325: 89–95. doi: 10.1111/nyas.12525.
- Freeman R.K., Ascoti A.J., Mahidhara R.J. Palliative therapy for patients with unresectable esophageal carcinoma. Surg Clin North Am. 2012 Oct; 92 (5): 1337–51. doi: 10.1016/j.suc.2012.07.004.
- Martinez J.C., Puc M.M., Quiros R.M. Esophageal stenting in the setting of malignancy. ISRN Gastroenterol. 2011; 2011: 719575. doi: 10.5402/2011/719575.
- Bjerring O.S., Pless T., Frisrup C., Mortensen M.B. Acceptable results after selfexpanding metallic stent treatment for dysphagia in non-resectable oesophageal cancer. Dan Med J. 2012 Jun; 59 (6): A4459.
- Kusano-Kitazume A., Ami K., Nagahama T., Okamoto E., Tamura A., Takagi K., Hayasaka J., Watanabe A., Kawai Y., Fujiya K., Amagasa H., Ganno H., Imai K., Fukuda A., Ando M., Arai K., Shibayama T. Self-expanding antireflux stents for malignant esophageal stenosis – a report of three cases. Gan To Kagaku Ryoho. 2014 Nov; 41 (12): 1988–90.
- Mangiavillano B., Pagano N., Arena M., Miraglia S., Consolo P., Iabichino G., Virgilio C., Luigiano C. Role of stenting in gastrointestinal benign and malignant diseases. World J Gastrointest Endosc. 2015 May 16; 7 (5): 460–80. doi: 10.4253/wjge.v7.i5.460.
- Mougey A., Adler D.G. Esophageal stenting for the palliation of malignant dysphagia. J Support Oncol. 2008 Jul-Aug; 6 (6): 267–73.
- Nathwani R.A., Kowalski T. Endoscopic stenting of esophageal cancer: the clinical impact. Curr Opin Gastroenterol. 2007 Sep; 23 (5): 535–8. doi: 10.1097/MOG.0b013e3282a56968.
- Diamantis G., Scarpa M., Bocus P., Realdon S., Castoro C., Ancona E., Battaglia G. Quality of life in patients with esophageal stenting for the palliation of malignant dysphagia. World J Gastroenterol. 2011 Jan 14; 17 (2): 144–50. doi: 10.3748/wjg.v17.i2.144.
- Konosu M., Kimura Y., Iwaya T., Akiyama Y., Fujiwara H., Endo F., Sugitachi A., Nishizuka S., Nitta H., Otsuka K., Kashiwaba M., Koeda K., Sasaki A., Mizuno M., Wakabayashi G. Usefulness of esophageal stenting for esophagoesophageal fistula with esophageal cancer. Gan To Kagaku Ryoho. 2012 Nov; 39 (12): 1849–51.
- Rueth N.M., Shaw D., D'Cunha J., Cho C., Maddaus M.A., Andrade R.S. Esophageal stenting and radiotherapy: a multimodal approach for the palliation of symptomatic malignant dysphagia. Ann Surg Oncol. 2012 Dec; 19 (13): 4223–8. doi: 10.1245/s10434-012-2459-3.
- Bergquist H., Wenger U., Johnsson E., Nyman J., Ejnell H., Hamnerlid E., Lundell L., Ruth M. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. Dis Esophagus. 2005; 18 (3): 131–9. doi: 10.1111/j.1442-2050.2005.00467.x.

18. Mariette C., Piessen G., Triboulet J.P. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. *Lancet Oncol.* 2007 Jun; 8 (6): 545–53. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70172-9.

19. Motilall S.R., Modiba M.C., Tsatsi L.D., Becker P.J. Trial of self-expandable metallic stents in the palliation of tracheo-oesophageal fistula in carcinoma of the oesophagus. *S Afr J Surg.* 2007 Feb; 45 (1): 24–7.

20. Смоляр А.Н., Радченко Ю.А., Нефедова Г.А., Абакумов М.М. Осложнения эзофагеального стентирования. *Хирургия.* 2014; 12: 29–35.

21. Harries R., Campbell J., Ghosh S. Fractured migrated oesophageal stent fragment presenting as small bowel obstruction three years after insertion. *Ann R Coll Surg Engl.* 2010 Sep; 92 (6): W14–5. doi: 10.1308/147870810X12699662981078.

22. Martins B.C., Retes F.A., Medrado B.F., de Lima M.S., Pennacchi C.M., Kawaguti F.S., Safatle-Ribeiro A.V., Uemura R.S., Maluf-Filho F.

Endoscopic management and prevention of migrated esophageal stents. *World J Gastrointest Endosc.* 2014 Feb 16; 6 (2): 49–54. doi: 10.4253/wjge.v6.i2.49.

23. Oh S.J., Song H.Y., Nam D.H., Ko H.K., Park J.H., Na H.K., Lee J.J., Kang M.K. Bleeding after expandable nitinol stent placement in patients with esophageal and upper gastrointestinal obstruction: incidence, management, and predictors. *Acta Radiol.* 2014 Nov; 55 (9): 1069–75. doi: 10.1177/0284185113511080.

24. Park J.H., Song H.Y., Shin J.H., Cho Y.C., Kim J.H., Kim S.H., Park J. Migration of retrievable expandable metallic stents inserted for malignant esophageal strictures: incidence, management, and prognostic factors in 332 patients. *Am J Roentgenol.* 2015 May; 204 (5): 1109–14. doi: 10.2214/AJR.14.13172.

Поступила 1.10.16

Принята в печать 16.01.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дробязгин Евгений Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной и детской хирургии лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет; ведущий научный сотрудник центра онкологии и радиохимики, Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск, Россия). E-mail: evgenyidrob@inbox.ru. SPIN-код: 4665-2278.

Чикинев Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной и детской хирургии лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет (г. Новосибирск, Россия). E-mail: chikinev@inbox.ru. SPIN-код: 9782-1047.

Жеравин Александр Александрович, кандидат медицинских наук, руководитель центра онкологии и радиотерапии, Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск, Россия). E-mail: a_zheravin@meshalkin.ru. SPIN-код: 2858-7175.

Кудрявцев Александр Сергеевич, торакальный хирург, онколог отделения онкологии и радиотерапии, Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск, Россия). E-mail: kydas@mail.ru.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

PALLIATIVE TREATMENT OF DYSPHAGIA: FAILURES AND COMPLICATIONS

E.A. Drobyazgin^{1,2}, Yu.V. Chikinev¹, A.A. Zheravin², A.S. Kudryavtsev²

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk¹

52, Krasnyi prospect, 630091-Novosibirsk, Russia. E-mail: evgenyidrob@inbox.ru¹

E.N. Meshalkin Siberian Biomedical Research Center, Ministry of Health Russian Federation, Center of Oncology and Radiotherapy, Novosibirsk²

15, Rechkunovskaya str., 630055-Novosibirsk, Russia²

Abstract

Background. Dysphagia is the main clinical symptom in patients with locally advanced esophageal carcinoma and proximal part of the stomach. Esophageal stenting is a highly effective and safe method to restore esophageal lumen patency. Published data indicate a high rate of stent-related complications. **Material and methods.** A retrospective, two-centered study included 166 patients (102 males and 64 females), who underwent endoscopically-guided esophageal stenting from 2004 to 2015. The age of the patients ranged from 36 to 92 years. Expandable metal stents were used for all patients. In most cases (81.3%), drug-eluting stents (22 mm diameter, 120 mm length) were preferable. Treatment outcomes and complications were analyzed. **Results.** Complications during stent placement (incorrect stent disclosure) were observed in 7 patients. All these complications were eliminated by relocating the stent to the desired position. Postoperative complications were noted in 29 patients (stent migration in 9 patients, stent fracture and migration in 2 patients, stent obstruction in 1 patient, destruction of stent coating and fragmentation in 5 patients, and dysphagia recurrence due to continuing tumor growth in 11 patients). All stent-related complications were corrected by re-endoscopy. **Conclusions.** The data obtained indicate the need for lifelong surveillance of patients after stenting.

Key words: esophageal cancer, esophageal stenting, expandable metal stents, palliative treatment of dysphagia, stent-related complications.

REFERENCES

1. Khrustaleva M.V., Godzhello E.A. The choice of the method of endoscopic self-expandable stent placement for blastomatous lesions of the esophagus, cardia and esophageal anastomosis. *Journal of Surgical Gastroenterology*. 2011; 2: 14–26. [in Russian]
2. Pavlov P.V., Sokolov V.V., Pirogov S.S., Karpova E.S., Pogorelov N.N., Sukhin D.G. Endoscopic stenting of tumor stenosis of cervical part of esophagus. *Experimental Clinical Gastroenterology*. 2014; 3: 67–71. [in Russian]
3. Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Tuzikov S.A., Pak A.V., Volkov M.Yu., Savel'ev I.N., Frolova I.G. Results of combined operations for locally advanced gastric cancer. *Oncologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2013; 2: 12–15. [in Russian]
4. Cheremisina O.V., Vusik M.V., Soldatov A.N., Reyner I.V. Modern possibilities of endoscopic laser technologies in clinical oncology. *Siberian Journal of Oncology*. 2017; 4: 5–11. [in Russian]
5. Balázs A., Kokas P., Lukovich P., Kupcsulik P. Palliative management of malignant oesophageal strictures with endoprosthesis implantation – 25 years experience. *Magy Seb*. 2011 Dec; 64 (6): 267–76. doi: 10.1556/MaSeb.64.2011.6.1.
6. Goenka M.K., White R.E. Esophageal stenting in cancer therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 Sep; 1325: 89–95. doi: 10.1111/nyas.12525.
7. Freeman R.K., Ascioti A.J., Mahidhara R.J. Palliative therapy for patients with unresectable esophageal carcinoma. *Surg Clin North Am*. 2012 Oct; 92 (5): 1337–51. doi: 10.1016/j.suc.2012.07.004.
8. Martínez J.C., Puc M.M., Quiros R.M. Esophageal stenting in the setting of malignancy. *ISRN Gastroenterol*. 2011; 2011: 719575. doi: 10.5402/2011/719575.
9. Bjerring O.S., Pless T., Fristrup C., Mortensen M.B. Acceptable results after selfexpanding metallic stent treatment for dysphagia in non-resectable oesophageal cancer. *Dan Med J*. 2012 Jun; 59 (6): A4459.
10. Kusano-Kitazume A., Ami K., Nagahama T., Okamoto E., Tamura A., Takagi K., Hayasaka J., Watanabe A., Kawai Y., Fujiya K., Amagasa H., Ganno H., Imai K., Fukuda A., Ando M., Arai K., Shibayama T. Self-expanding antireflux stents for malignant esophageal stenosis – a report of three cases. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2014 Nov; 41 (12): 1988–90.
11. Mangiavillano B., Pagano N., Arena M., Miraglia S., Consolo P., Iabichino G., Virgilio C., Luigiano C. Role of stenting in gastrointestinal benign and malignant diseases. *World J Gastrointest Endosc*. 2015 May 16; 7 (5): 460–80. doi: 10.4253/wjge.v7.i5.460.
12. Mougey A., Adler D.G. Esophageal stenting for the palliation of malignant dysphagia. *J Support Oncol*. 2008 Jul-Aug; 6 (6): 267–73.
13. Nathwani R.A., Kowalski T. Endoscopic stenting of esophageal cancer: the clinical impact. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007 Sep; 23 (5): 535–8. doi: 10.1097/MOG.0b013e3282a56968.
14. Diamantis G., Scarpa M., Bocus P., Realdon S., Castoro C., Ancona E., Battaglia G. Quality of life in patients with esophageal stenting for the palliation of malignant dysphagia. *World J Gastroenterol*. 2011 Jan 14; 17(2): 144–50. doi: 10.3748/wjg.v17.i2.144.
15. Konosu M., Kimura Y., Iwaya T., Akiyama Y., Fujiwara H., Endo F., Sugitachi A., Nishizuka S., Nitta H., Otsuka K., Kashiwaba M., Koeda K., Sasaki A., Mizuno M., Wakabayashi G. Usefulness of esophageal stenting for esophagorespiratory fistula with esophageal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012 Nov; 39 (12): 1849–51.
16. Rueth N.M., Shaw D., D'Cunha J., Cho C., Maddaus M.A., Andradé R.S. Esophageal stenting and radiotherapy: a multimodal approach for the palliation of symptomatic malignant dysphagia. *Ann Surg Oncol*. 2012 Dec; 19 (13): 4223–8. doi: 10.1245/s10434-012-2459-3.
17. Bergquist H., Wenger U., Johnsson E., Nyman J., Ejnell H., Hamnerlid E., Lundell L., Ruth M. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dis Esophagus*. 2005; 18 (3): 131–9. doi: 10.1111/j.1442-2050.2005.00467.x.
18. Mariette C., Piessen G., Triboulet J.P. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. *Lancet Oncol*. 2007 Jun; 8 (6): 545–53. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70172-9.
19. Motilall S.R., Modiba M.C., Tsatsi L.D., Becker P.J. Trial of self-expandable metallic stents in the palliation of tracheo-oesophageal fistula in carcinoma of the oesophagus. *S Afr J Surg*. 2007 Feb; 45 (1): 24–7.
20. Smolyar A.N., Radchenko Yu.A., Nefedova G.A. Complications of esophageal stenting. *Surgery*. 2014; 12: 29–35. [in Russian]
21. Harries R., Campbell J., Ghosh S. Fractured migrated oesophageal stent fragment presenting as small bowel obstruction three years after insertion. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010 Sep; 92 (6): W14–5. doi: 10.1308/147870810X12699662981078.
22. Martins B.C., Retes F.A., Medrado B.F., de Lima M.S., Pennacchi C.M., Kawaguti F.S., Safatle-Ribeiro A.V., Uemura R.S., Maluf-Filho F. Endoscopic management and prevention of migrated esophageal stents. *World J Gastrointest Endosc*. 2014 Feb 16; 6 (2): 49–54. doi: 10.4253/wjge.v6.i2.49.
23. Oh S.J., Song H.Y., Nam D.H., Ko H.K., Park J.H., Na H.K., Lee J.J., Kang M.K. Bleeding after expandable nitinol stent placement in patients with esophageal and upper gastrointestinal obstruction: incidence, management, and predictors. *Acta Radiol*. 2014 Nov; 55 (9): 1069–75. doi: 10.1177/0284185113511080.
24. Park J.H., Song H.Y., Shin J.H., Cho Y.C., Kim J.H., Kim S.H., Park J. Migration of retrievable expandable metallic stents inserted for malignant esophageal strictures: incidence, management, and prognostic factors in 332 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 May; 204 (5): 1109–14. doi: 10.2214/AJR.14.13172.

Received 1.10.16
Accepted 16.01.17

ABOUT THE AUTHORS

Drobzyagin Evgeny A., MD, Professor, Department of Hospital and Pediatric Surgery, Novosibirsk State Medical University; Leading Researcher, Oncology and Radiotherapy Department, E.N. Meshalkin Siberian Biomedical Research Center (Novosibirsk, Russia). E-mail: evgenyidrob@inbox.ru. SPIN-code: 4665-2278.

Chikinev Yuri V., MD, Professor, Head of the Department of Hospital and Pediatric Surgery, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia). E-mail: chikinev@inbox.ru. SPIN-code: 9782-1047.

Zheravin Alexandr A., MD, PhD, Head of Oncology and Radiotherapy Department, E.N. Meshalkin Siberian Biomedical Research Center (Novosibirsk, Russia). E-mail: a_zheravin@meshalkin.ru. SPIN-code: 2858-7175.

Kudryavtsev Alexandr S., MD, surgeon-oncologist, Oncology and Radiotherapy Department, E.N. Meshalkin Siberian Biomedical Research Center (Novosibirsk, Russia). E-mail: kydas@mail.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-82-90
УДК: 616.65-006.6-037:577.2

Для цитирования: Вторушин С.В., Безгодова Н.В., Плешкунов А.А. Молекулярно-биологические факторы прогноза при раке предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 82–90.

For citation: Vtorushin S.V., Bezgodova N.V., Pleshkunov A.A. Molecular biological factors of prediction of prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 82–90.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. Вторушин^{1,2}, Н.В. Безгодова², А.А. Плешкунов²

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

634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: wtorushin@rambler.ru¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск, Россия²

634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Аннотация

Цель исследования – обобщить имеющиеся данные о различных молекулярно-генетических диагностических и прогностических маркерах рака предстательной железы. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary. Из 540 найденных исследований 61 были использованы для написания систематического обзора. **Результаты.** В настоящее время существует многообразие как прогностических, так и диагностических маркеров, используемых при изучении, диагностике и лечении рака предстательной железы. В обзоре приведена их классификация в зависимости от метода и среды, в которой они были выделены. Рассмотрены молекулярные механизмы участия различных генов и белков в патогенезе и прогрессировании карциномы предстательной железы, представлено потенциальное значение использования их в клинической практике. **Заключение.** Многие из существующих маркеров могут быть использованы для скрининга и раннего выявления опухоли, а также имеют доказанную прогностическую ценность. Однако противоречивые результаты исследований в отношении некоторых белков и генов требуют дальнейшего изучения, их валидации с последующим внедрением в клиническую практику.

Ключевые слова: рак предстательной железы, молекулярно-биологические маркеры прогноза.

По-прежнему рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения России, США и стран Европы [1, 2]. С момента внедрения простатспецифического антигена (ПСА) в качестве скринингового маркера отмечается рост числа диагнозов РПЖ. Однако повысилась и частота ложноположительного РПЖ [3]. Наиболее важной проблемой использования ПСА в качестве онкомаркера является относительно невысокая раковая специфичность, что обусловлено его повышением при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), инфекции или хроническом простатите [4]. Данное обстоятельство не позволяет в полной мере рассматривать ПСА в качестве диагностического онкомаркера.

Общеизвестно, «золотым стандартом» в диагностике РПЖ является морфологическое исследование,

включающее оценку опухолевой ткани по шкале Глисона. Степень дифференцировки опухоли тем ниже, чем выше сумма баллов в оцениваемых фрагментах ткани предстательной железы, что само по себе негативно характеризует злокачественный процесс. Кроме того, корреляция высоких баллов по Глисон >7 с высоким уровнем ПСА, экстракапсулярным распространением опухоли и инвазией в семенные пузырьки является показателем неблагоприятного прогноза, позволяющим оценивать риск прогрессирования и биохимического рецидива при первично-локализованном РПЖ [5]. Однако не всегда морфологическое исследование фрагментов опухоли позволяет дать адекватную оценку злокачественному процессу и тем более предсказать дальнейшее его течение, что в первую очередь обусловлено гетерогенностью морфологического строения опухоли и

субъективной оценкой патолога. Таким образом, недостаточная информативность клинических и морфологических параметров требует изучения молекулярно-биологических факторов прогноза. Поиск и изучение прогностических маркеров требует не только оценки их специфичности и чувствительности в отношении наличия злокачественной опухоли предстательной железы, но и предсказательного значения в отношении прогноза болезни и ответа на терапию.

Существующие в настоящее время диагностические и прогностические биомаркеры РПЖ можно подразделить в зависимости от среды, в которой они были выделены. Так, выделяют сывороточные, тканевые, молекулярно-генетические и эпигенетические биомаркеры.

Сывороточные маркеры

Интерлейкин-6 (IL-6) – плейотропный цитокин, помимо влияния на иммунный ответ, оказывает прямое действие на пролиферацию и изменение клеточной активности. Установлено, что роль IL-6 в регуляции опухолевого роста может быть двойной. В одних случаях он блокирует рост опухоли, в других выступает в роли фактора её выживаемости. Взаимодействуя с эпидермальным фактором роста (EGF-R), IL-6 регулирует пролиферативную активность опухолевых клеток, что позволяет им избежать гибели, индуцируемой рядом факторов [6]. Активация интерлейкином-6 каскада сигнальных путей стимулирует экспрессию антиапоптотических белков, усиливающих деление, приводя их к иммортализации [7]. Высокий уровень IL-6 является предиктором неблагоприятного прогноза и химио-резистентности у больных с кастрационно резистентным РПЖ. Наблюдается связь между высоким уровнем IL-6 и его растворимой формы рецептора при развитии метастазов рака простаты [8].

Интерлейкин-4 (IL-4) – цитокин, синтезируемый Т-лимфоцитами, тучными клетками и базофилами и влияющий на процессы кроветворения, эндотелиальные и опухолевые клетки. Передача сигнала к клеткам-мишеням достигается посредством взаимодействия IL-4 с двумя гетеродимерными рецепторами 1-го и 2-го типа на их поверхности. Так, рецептор 1-го типа специфичен для кроветворных клеток. В клетках, не относящихся к гемопоэтическим, например эпителий простаты, передача сигнала выполняется посредством рецепторов 2-го типа [9]. Роль IL-4 в противоопухолевом иммунитете противоречива, что подтверждается ингибирующим влиянием на рост культуры клеток рака толстой кишки и рака молочной железы. Однако *in vivo* было показано, что IL-4 обладает стимулирующим влиянием на рост опухолевых клеток РПЖ [10]. Выживаемость атипичных клеток обеспечивается путем прямого антиапоптотического эффекта IL-4. Передача сигнала от IL-4 к IL-4R клеток опухолевой ткани (*in vivo*) сопровождается

экспрессией антиапоптотических белков cFLIP, PED, FLAME-1 и Bcl-x(L) [11]. В клинических наблюдениях установлено, что подъем уровня IL-4 наблюдается при кастрационно-резистентном РПЖ [12].

Хромогранин (CGA или GRN-A) относится к семейству гранин белков, синтезируется всеми изученными нейроэндокринными клетками и кодируется геном *CHGA*. В эксперименте было установлено, что регуляция роста клеток предстательной железы возможна за счет GRN-A белков. Некоторые исследователи предложили рассмотреть GRN-A в качестве прогностического и диагностического маркера РПЖ, так как последний секретируется клетками предстательной железы [13]. Недостаток применения CGA как биомаркера заключается в том, что нейроэндокринные клетки присутствуют не во всех гистологических вариантах РПЖ и не способны выявляться на самой ранней стадии [3]. В случае первично-локализованного РПЖ хромогранин является неблагоприятным прогностическим маркером биохимического рецидива [14].

Сывороточными маркерами могут быть и белки семейства калликреинов – калликреинсвязанная пептидаза-2 (KLK-2) и калликреинсвязанная пептидаза-11 (KLK-11). Эти белки являются сериновыми протеазами из того же семейства, что и ПСА, но они имеют большую диагностическую ценность, особенно при совместном определении ПСА и KLK-2 и KLK-11 [15]. KLK-2 лучше помогает прогнозировать биохимический рецидив рака простаты, чем ПСА, а также имеет диагностическое значение в оценке экстракапсулярного разрастания и объема опухоли. KLK-11 является ранним предиктором рака предстательной железы в сыворотке [16].

Урокиназа – активатор пламиногена (uPA) – сериновая протеаза, катализирующая превращение пламиногена в активную форму – плазмин. Несмотря на то, что урокиназа имеет слабую диагностическую ценность, ее сывороточный уровень дает представление о прогрессировании рака простаты и наличии костных метастазов [17]. По данным литературы, uPA – предиктор биохимического рецидива рака предстательной железы и метастатического поражения костей, ее уровень связан с наличием отдаленных метастазов на момент начала оперативного лечения, что имеет прогностическое значение [19].

Тканевые маркеры

Ki67 – белковый ядерный антиген, широко применяемый для оценки пролиферативной активности опухолевых клеток и экспрессирующийся во всех фазах клеточного цикла, кроме G0 стадии [19]. Экспрессия данного белка существенно выше при злокачественных новообразованиях, чем при доброкачественных процессах. Индекс пролиферативной активности тем выше, чем выше шкала

Глисона, т.е. ниже степень дифференцировки РПЖ. Такой морфологический признак, как перинеуральная инвазия, в сочетании с сверхэкспрессией Ki67, высоким индексом Глисона являются предикторами прогрессирования РПЖ, рецидива и низкой выживаемости в группе больных после радикальной простатэктомии (РПЭ) [20]. В ряде исследований опубликованы данные, касающиеся прогностической значимости Ki67 для биохимического рецидива, развития метастазов после РПЭ и лучевой терапии [21].

Белки семейства Bcl-2 являются ключевыми регуляторами механизма апоптоза, включающими как проапоптотические, так и антиапоптотические протеины [22]. Основные белки Bcl-2 семейства были идентифицированы в качестве определяющего онкогена при фолликулярной лимфоме. Экспрессия Bcl-2 блокирует апоптоз, в частности набухание цитоплазматической мембраны, конденсацию ядра и расщепление ДНК. Изменения в экспрессии Bcl-2 белков отмечаются при многих злокачественных новообразованиях, в том числе и при раке предстательной железы. Повышенная экспрессия Bcl-2 в сочетании с низким уровнем экспрессии E-кадгерина является независимым фактором прогноза биохимического рецидива у пациентов с РПЖ pT2 стадией [23]. Гиперэкспрессия Bcl-2 коррелирует как с высоким индексом опухоли по шкале Глисона, так и с коротким безрецидивным (биохимическим) периодом у пациентов после химической кастрации [24].

E-cadherin (ECAD), являясь главным медиатором межклеточной адгезии, соединяет и тем самым обеспечивает связь между соседними здоровыми клетками и окружающим межклеточным матриксом. Процесс программируемой гибели клетки, наступившей в результате утраты связи с внеклеточным матриксом и соседними клетками, называется «anoikis» [25]. Потеря способности E-кадгерина регулировать эпителиально-мезенхимальный переход обуславливает способность клеток РПЖ уклоняться от «anoikis» и успешно осуществлять инвазию и развитие метастазов. По результатам многих исследований утрата экспрессии ECAD является предиктором развития метастазов и высокой способностью к инвазии РПЖ [26].

Ранний антиген рака предстательной железы (EPSCA) – ядерный матричный протеин, ассоциированный с альтерацией ядра при раннем развитии РПЖ, впервые был выделен из ткани предстательной железы крыс. Являясь жизненно важным компонентом ядерного матрикса, данный белок способен задавать форму и организацию ядра. Корреляция между изменениями в ядерной матрице и ядерным полиморфизмом отражается при РПЖ [27]. EPSCA был найден и при фоновых процессах, предшествующих РПЖ, в частности интраэпителиальной неоплазии предстательной железы и пролиферативной воспалительной атрофии

[28]. Кроме того, продукция белка наблюдалась у мужчин с неизменной структурой предстательной железы, но в последующем развившимся РПЖ [29]. Сывороточный уровень EPSCA-2 имеет высокую чувствительность в диагностике рака предстательной железы и может использоваться для дифференцировки первично-локализованного рака от метастатического поражения железы [30]. Некоторые исследователи предполагают возможное наличие связи EPSCA с ранними этапами канцерогенеза, так как взаимосвязь между EPSCA и стадией процесса, градацией Глисона после РПЭ отсутствует [27]. Таким образом, EPSCA способен выступать в качестве раннего маркера развития РПЖ, но требует дальнейшего изучения.

Антиген стволовых клеток предстательной железы (PSCA) – мембранный гликопротеин, экспрессирующийся в ткани простаты. Несмотря на то, что экспрессия PSCA активируется в большинстве вариантов РПЖ, биологическая роль остается не совсем ясной [31]. Установлена взаимосвязь между высоким риском развития биохимического рецидива РПЖ и сверхэкспрессией PSCA [32]. Экспрессия PSCA коррелирует со шкалой Глисона, инвазией в семенные пузырьки и капсулу при РПЖ [33].

Alpha-methyl CoA racemase (AMACR) является митохондриальным и пероксисомальным ферментом, участвующим в β -окислении разветвленных цепей жирных кислот и их биосинтезе [34]. Согласно литературным данным, максимальная интенсивность экспрессии AMACR отмечается при РПЖ, что делает его применимым в качестве биомаркера. Сочетание экспрессии AMACR с маркерами p63 и высокомолекулярным цитокератином может значительно увеличить точность морфологической диагностики и позволит избежать повторных биопсий [13]. Интерпретация результатов окрашивания с применением AMACR требует определенного опыта морфолога, так как его экспрессия может быть неоднородной [35]. Тем не менее повышение диагностической ценности в случаях клинически локализованного и метастатического РПЖ стало возможным благодаря сочетанию AMACR и сывороточного ПСА [36]. Имеются данные о том, что сверхэкспрессия данного белка может выступать в качестве прогностического маркера метастазирования и биохимического рецидива [37].

Другим прогностическим маркером рака предстательной железы может выступить фермент поли-(АДФ-рибоза)-полимераза (PARP-1), отвечающий за репарацию ДНК при ее повреждении. Данный энзим катализирует присоединение АДФ-рибозы от молекулы НАД к поврежденной ДНК. Повышенная экспрессия PARP-1 в опухолевых клетках ведет к увеличению их устойчивости при терапии рака простаты [38]. Также рассматривается возможность участия PARP-1 в транскрипции при синтезе различных белков, участвующих в прогрессировании опухолевого процесса [39]. Инги-

бирование фермента PARP-1 ведет к уменьшению прогрессирования рака предстательной железы, особенно у пациентов с мутацией гена BRCA. При применении ингибиторов наблюдается повышение цитотоксического действия от ионизирующего излучения [40].

Молекулярно-генетические и эпигенетические маркеры

Гены слияния TMPRSS2-ERG. TMPRSS2 – является андроген-регулируемой трансмембранной серинпротеазой II типа, экспрессирующейся в предстательной железе. Слияние между TMPRSS2 и генами семейства транскрипционных факторов *ERG* и *ETV1*, регулирующих экспрессию генов, участвующих в процессах роста, дифференцировки, трансформации клеток, обнаруживается при раке предстательной железы [41]. Прогрессирование опухолевого процесса идет путем утраты промотора аллели TMPRSS2 с присоединением его к одной из аллелей *ERG*, в результате чего происходит сверхэкспрессия членов семейства транскрипции ETS в раковых клетках и прогрессирование опухоли [42]. Впервые перестановка между генами TMPRSS2 и *ERG/ETV1* была обнаружена при онкогематологических заболеваниях [16]. Позже было установлено, что TMPRSS2-ERG – наиболее часто перестраиваемые гены слияния при РПЖ [43]. Показано, что данное слияние генов происходит у 42 % пациентов с раком предстательной железы, у 20 % больных с интраэпителиальной неоплазией и почти не наблюдается при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. У пациентов с позитивным слиянием TMPRSS2-ERG число летальных случаев увеличивалось в 2,7 раза, по сравнению с пациентами без слияния генов [44]. Имеются данные, касающиеся прогностической роли слияния генов в отношении биохимического рецидива [45].

RASSF1 – ген-супрессор опухоли, кодирует белки RASSF1A и RASSF1C. Данные белки связываются с микротрубочками клеток и защищают их от дестабилизации, а также контролируют клеточный цикл и митотическое деление. При гиперметилировании промотора гена RASSF1 теряется его супрессивная функция [46]. Было показано, что чем больше метилирование промотора гена, тем агрессивнее злокачественная опухоль. Обнаружено, что процесс метилирования данного гена значимо выше в карциномах с суммой баллов по шкале Глисона 7–10 в сравнении с более дифференцированными опухолями (4–6 баллов по шкале Глисона) [47]. Метилирование гена происходит также и при доброкачественной гиперплазии железы. По литературным данным, в карциноме это наблюдается в 75 %, в ДГПЖ – в 20 % случаев. Повысить экспрессию гена можно, используя деметилирующие агенты – ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, такие как 5-aza-dC и

трихостатин А (TSA) [48]. Определение наличия метилирования гена RASSF1 может быть использовано в клинической практике при раннем выявлении рака предстательной железы и в оценке потенциального прогрессирования опухолевого процесса у пациентов с РПЖ [47].

PBOV1 – prostate and breast cancer overexpressed 1 (UROC28) – белок-кодирующий ген. Впервые был описан G. An et al., которые обнаружили его гиперэкспрессию при раке предстательной железы, молочной железы и мочевого пузыря. Указанный ген возник de novo из некодируемой части генома в процессе серий сдвига и мутаций стоп-кодонов [49]. В исследовании T. Pan et al. получены данные о повышенной экспрессии этого гена в клетках рака простаты и в метастазах, в то время как в нормальной ткани железы и при ДГПЖ гиперэкспрессия не обнаруживалась. Доказано, что этот ген является онкогеном, способствует пролиферации клеток путем подавления ингибиторов клеточного цикла P21 и P27 и увеличения уровня циклина D₁ [50]. Экспрессия гена PBOV1 регулируется андрогенами через факторы транскрипции FOXA-1 и FOXA-2. Также возможна активация экспрессии гена через сигнальный путь «Hedgehog signaling», и уровень PBOV1 коррелирует с уровнем белка sonic hedgehog – протеин, кодируется геном *SHH* и участвует в органогенезе у эмбриона, контролирует деление стволовых клеток у взрослых и играет роль в развитии некоторых видов рака. Фактор FOXA2 является посредником в сигнальном пути hedgehog активации гена PBOV1 [51].

PRAC1 (prostate cancer susceptibility candidate 1) – ген, экспрессирующийся в ткани предстательной железы, толстой и прямой кишки, мочевого пузыря. В исследовании G. Lenka et al. изучалась экспрессия гена при ДГПЖ и при раке простаты в зависимости от степени злокачественности карциномы. Наибольшие показатели экспрессии наблюдались в тканях доброкачественной гиперплазии предстательной железы, меньшие – при карциноме. Уровень экспрессии PRAC1 был выше в высокодифференцированных опухолях в сравнении с новообразованиями, имеющими большую сумму баллов по шкале Глисона [52]. Известно, что регуляция транскрипции данного гена идет андрогеннезависимым путем, несмотря на то, что ген наиболее активен в андрогенчувствительных тканях. Предполагается, что экспрессия уменьшается вследствие метилирования гена PRAC1. После применения Децитабина (5-aza-CdR) существенно повысилась экспрессия гена PRAC1. Эти результаты говорят о несомненной роли гена в патогенезе РПЖ, поэтому требуется его дальнейшее изучение в качестве прогностического маркера рака простаты [52].

NOXB13 – ген, кодирующий протеин, связывающийся с рецептором андрогена и выступающий в роли фактора транскрипции, а также непосред-

ственно являющийся модулятором транскрипции как андрогензависимых, так и андрогеннезависимых участков генома. Наличие мутации в аллеле G84E гена HOXB13, которая имеется у 0,1–0,6 % европейского населения, связывают с повышенным риском и наследственным механизмом раннего развития РПЖ [53]. В исследовании C.V. Zabalza et al. было изучено 12 400 образцов тканей рака простаты на наличие гиперэкспрессии HOXB13, иммуногистохимически определялось усиленное окрашивание в 29,3 % и слабое в 22,3 %, остальные образцы не окрашивались [54]. Авторами показано, что имеется корреляция степени экспрессии HOXB13 с активностью андрогенных рецепторов, в то же время комплекс HOXB13/AR отрицательно регулирует уровень ПСА; высокий уровень ПСА объясняется его андрогеннезависимым путем регуляции через сигнальный путь MAPK. Комплекс HOXB13/AR также увеличивает слияние генов TMPRSS2 и ERG. Однако показано, что при мутации аллеля G84E, наоборот, происходит снижение экспрессии ERG, что связано с нарушением андрогенной стимуляции. Также гиперэкспрессия HOXB13 и ERG коррелирует с наличием делеции гена PTEN. Таким образом, ген HOXB13 может являться независимым прогностическим маркером при раке предстательной железы.

Ген фосфатазы и гомолога тензина (*PTEN*) кодирует и экспрессирует белок опухолевой супрессии. Обладая каталитической активностью, белок PTEN отщепляет 3'-фосфат от фосфатидилинозитол-3-фосфата (PIP3) и преобразовывает его в фосфатидилинозитол-2-фосфат (PIP2) и таким образом инактивирует фосфатидил инозитол-3-киназный путь (PI3K) [55]. Инактивация PI3K приводит к торможению дальнейшей передачи сигнала к мишеням, обладающим антиапоптотической функцией и регуляцией пролиферативной и миграционной активности клеток [56]. В связи с регуляцией передачи клеточного сигнала потеря экспрессии PTEN приводит к чрезмерной активации протеин-киназы B, имеющей связь с неконтролируемой пролиферацией клеток, торможением апоптоза и усилением ангиогенеза

опухоли [57]. Потеря экспрессии PTEN отмечается при прогрессирующем РПЖ и связана с высоким риском рецидива и развитием ранних метастазов у пациентов с локализованным РПЖ [58]. Отсутствие активности гена *PTEN*, отвечающего за выработку белка при делеции в локусе хромосомы 10q23.3, способствует рецидиву РПЖ [59].

Новыми объектами поиска биомаркеров РПЖ являются микроРНК (miRNA). Обладая рядом преимуществ, микроРНК могут выступать в качестве полноценных диагностических и прогностических биомаркеров рака предстательной железы, а высокая стабильность и тканевая опухолевая специфичность делают их привлекательными для исследования. Отсутствие и/или подавление экспрессии микроРНК является наиболее часто наблюдаемым признаком при злокачественном процессе, предполагая, что они работают как гены-супрессоры опухоли. Подавление экспрессии miRNA-145 связано со многими злокачественными новообразованиями, в том числе и РПЖ [60]. Подавление экспрессии miRNA-143 и miRNA-145 негативно коррелирует с костными метастазами, шкалой Глисона и уровнем свободного ПСА при первично-локализованном РПЖ [55]. Прогностическую ценность в отношении биохимического рецидива РПЖ представляют собой Let-7b [61]. Изменение экспрессии профилей miRNA-let7c, miRNA-100 и miRNA-218 может свидетельствовать о прогрессировании первично-локализованного к метастатическому РПЖ [9].

Таким образом, согласно приведенным литературным данным, существует широкий спектр молекулярно-биологических маркеров, которые позволяют предсказать прогноз РПЖ не только после проводимого комбинированного лечения, но и на ранней стадии злокачественного процесса. Ряд имеющихся маркеров может быть использован для скрининга и раннего выявления как возникновения, так и рецидива опухоли [62]. Однако противоречивые результаты исследований в отношении некоторых белков и генов требуют дальнейшего изучения, их валидации с последующим внедрением в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М., 2014; 250.
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer Statistics 2013 CA Cancer J Clin. 2013 Jan; 63 (1): 11–30. doi: 10.3322/caac.21166.
3. Cross D.S., Ritter M., Reding D.J. Historical prostate cancer screening and treatment outcomes from a single institution. Clin Med Res. 2012 Aug; 10 (3): 97–105. doi: 10.3121/cm.2011.1042.
4. Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J., Tangen C.M., Lucia M.S., Parnes H.L., Minasian L.M., Ford L.G., Lippman S.M., Crawford E.D., Crowley J.J., Coltman C.A. Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2004 May 27; 350 (22): 2239–46.
5. Cheng L., Koch M.O., Juliar B.E., Daggy J.K., Foster R.S., Bihle R., Gardner T.A. The Combined percentage of Gleason patterns 4 and 5 is the best predictor of cancer progression after radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2005 May 1; 23 (13): 2911–7.

6. Poncet N., Guillaume J., Mouchiroud G. Epidermal growth factor receptor trans-activation is implicated in IL-6-induced proliferation and ERK1/2 activation in non-transformed prostate epithelial cells. Cell Signal. 2011 Mar; 23 (3): 572–8. doi: 10.1016/j.cellsig.2010.11.009.
7. Guo Y., Xu F., Lu T., Duan Z., Zhang Z. Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer. Cancer Treat Rev. 2012 Nov; 38 (7): 904–10. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.04.007.
8. Nguyen D.P., Li J., Tewari A.K. Inflammation and prostate cancer: the role of interleukin-6. BJU Int. 2014 Jun; 113 (6): 986–92. doi: 10.1111/bju.12452.
9. Reis S.T., Timoszczuk L.S., Pontes-Junior J., Viana N., Silva I.A., Dip N., Srougi M., Leite K.R. The role of micro RNAs let7c, 100 and 218 expression and their target RAS, C-MYC, BUB1, RB, SMARCA5, LAMB3 and Ki-67 in prostate cancer. Clinics (Sao Paulo). 2013 May; 68 (5): 652–7. doi: 10.6061/clinics/2013(05)12.
10. Lee S.O., Pinder E., Chun J.Y., Lou W., Sun M., Gao A.C. Interleukin-4 stimulates androgen-independent growth in LNCaP human prostate cancer cells. Prostate. 2008 Jan 1; 68 (1): 85–91. doi: 10.1002/pros.20691.

11. Todaro M., Lombardo Y., Francipane M.G., Alea M.P., Cammareri P., Iovino F., Di Stefano A.B., Di Bernardo C., Agrusa A., Condorelli G., Walczak H., Stassi G. Apoptosis resistance in epithelial tumors is mediated by tumor-cell-derived interleukin-4. *Cell Death Differ.* 2008 Apr; 15 (4): 762–72. doi: 10.1038/sj.cdd.4402305.
12. Takeshi U., Sadar M.D., Suzuki H., Akakura K., Sakamoto S., Shimbo M., Suyama T., Imamoto T., Komiya A., Yukio N., Ichikawa T. Interleukin-4 in patients with prostate cancer *Anticancer Res.* 2005 Nov-Dec; 25 (6C): 4595–8.
13. Paner G.P., Luthringer D.J., Amin M.B. Best practice in diagnostic immunohistochemistry: prostate carcinoma and its mimics in needle core biopsies. *Arch Pathol Lab Med.* 2008 Sep; 132 (9): 1388–96. doi: 10.1043/1543-2165(2008)132[1388:BPIDIP]2.0.CO;2.
14. Ma Z., Tsuchiya N., Yuasa T., Huang M., Obara T., Narita S., Horikawa Y., Tsuruta H., Saito M., Satoh S., Ogawa O., Habuchi T. Clinical significance of polymorphism and expression of chromogranin-A and endothelin-1 in prostate cancer. *J Urol.* 2010 Sep; 184 (3): 1182–8. doi: 10.1016/j.juro.2010.04.063.
15. Hong S.K. Kallikreins as Biomarkers for Prostate Cancer. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 526341. doi: 10.1155/2014/526341.
16. Sardana G., Dowell B., Diamandis E.P. Emerging biomarkers for the diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Clin Chem.* 2008 Dec; 54 (12): 1951–60. doi: 10.1373/clinchem.2008.110668.
17. McCabe N.P., Angwafo F.F. III, Zaher A., Selman S.H., Kouinche A., Jankun J. Expression of soluble urokinase plasminogen activator receptor may be related to outcome in prostate cancer patients. *Oncol Rep.* 2000 Jul-Aug; 7 (4): 879–82.
18. Shariat S.F., Roehrborn C.G., McConnell J.D., Park S., Alam N., Wheeler T.M., Slawin K.M. Association of the circulating levels of the urokinase system of plasminogen activation with the presence of prostate cancer and invasion, progression, and metastasis. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 349–355. doi: 10.1200/JCO.2006.05.6853.
19. Endl E., Gerdes J. The Ki-67 protein: fascinating forms and an unknown function. *Exp Cell Res.* 2000 Jun 15; 257 (2): 231–7. doi: 10.1006/excr.2000.4888.
20. Tollefson M.K., Karnes R.J., Kwon E.D., Lohse C.M., Rangel L.J., Mynderse L.A., Cheville J.C., Sebo T.J. Prostate Cancer Ki-67 (MIB-1) Expression, Perineural Invasion, and Gleason Score as Biopsy-Based Predictors of Prostate Cancer Mortality: The Mayo Model. *Mayo Clin Proc.* 2014 Mar; 89 (3): 308–18. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.12.001.
21. Miyake H., Murakami M., Kurahashi T., Takenaka A., Fujisawa M. Expression of potential molecular markers in prostate cancer: correlation with clinicopathological outcomes in patients undergoing radical prostatectomy. *Urol Oncol.* 2010 Mar-Apr; 28 (2): 145–51. doi: 10.1016/j.urolonc.2008.08.001.
22. Adams J.M., Cory S. Bcl-2-regulated apoptosis: mechanism and therapeutic potential. *Curr. Opin. Immunol.* 2007; 19: 488–96. doi: 10.1016/j.coi.2007.05.004.
23. Zhou M., Aydin H., Kanane H., Epstein J.I. How often does alpha-methylacyl-CoA-racemase contribute to resolving an atypical diagnosis on prostate needle biopsy beyond that provided by basal cell markers? *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28: 239–243.
24. Vergis R., Corbishley C.M., Thomas K., Horwich A., Huddart R., Khoo V., Eeles R., Sydes M.R., Cooper C.S., Dearnaley D., Parker C. Expression of Bcl-2, p53, and MDM2 in localized prostate cancer with respect to the outcome of radical radiotherapy dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Sep 1; 78 (1): 35–41. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1728.
25. Rennebeck G., Martelli M., Kyprianou N. Anoikis and survival connections in the tumor microenvironment: is there a role is prostate cancer metastasis. *Cancer Res.* 2005 Dec 15; 65 (24): 11230–5.
26. Kuefer R., Hofer M.D., Zorn C.S., Engel O., Volkmer B.G., Juarez-Brito M.A., Eggel M., Gschwend J.E., Rubin M.A., Day M.L. Assessment of a fragment of e-cadherin as a serum biomarker with predictive value for prostate cancer. *Br J Cancer.* 2005 Jun 6; 92 (11): 2018–23. doi: 10.1038/sj.bjc.6602599.
27. Uetsuki H., Tsunemori H., Taoka R., Haba R., Ishikawa M., Kakehi Y. Expression of a novel biomarker, EPCA, in adenocarcinomas and precancerous lesions in the prostate. *J Urol.* 2005 Aug; 174 (2): 514–8. doi: 10.1097/01.ju.0000165154.41159.b1.
28. Dhir R., Vietmeier B., Arlotti J., Acquafondata M., Landsittel D., Masterson R., Getzenberg R.H. Early identification of individuals with prostate cancer in negative biopsies. *J Urol.* 2004 Apr; 171 (4): 1419–23. doi: 10.1097/01.ju.0000116545.94813.27.
29. Hansel D.E., DeMarzo A.M., Platz E.A., Jadallah S., Hicks J., Epstein J.I., Partin A.W., Netto G.J. Early prostate cancer antigen expression in predicting presence of prostate cancer in men with histologically negative biopsies. *J Urol.* 2007 May; 177 (5): 1736–40. doi: 10.1016/j.juro.2007.01.013.
30. Leman E.S., Cannon G.W., Trock B.J., Sokoll L.J., Chan D.W., Mangold L., Partin A.W., Getzenberg R.H. EPCA-2: a highly specific serum marker for prostate cancer. *Urology.* 2007 Apr; 69 (4): 714–20.
31. Ramirez M.L., Nelson E.C., Evans C.P. Beyond prostate-specific antigen: alternate serum markers. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008; 11 (3): 216–29. doi: 10.1038/pcan.2008.2.
32. Han K.R., Seligson D.B., Liu X., Horvath S., Shintaku P.I., Thomas G.V., Said J.W., Reiter R.E. Prostate stem cell antigen expression is associated with Gleason score, seminal vesicle invasion and capsular invasion in prostate cancer. *J Urol.* 2004 Mar; 171 (3): 1117–21. doi: 10.1097/01.ju.0000109982.60619.93.
33. Gu Z., Thomas G., Yamashiro J., Shintaku I.P., Dorey F., Raitano A., Witte O.N., Said J.W., Loda M., Reiter R.E. Prostate stem cell antigen (PSCA) expression increases with high Gleason score, advanced stage and bone metastasis in prostate cancer. *Oncogene.* 2000 Mar 2; 19 (10): 1288–96. doi: 10.1038/sj.onc.1203426.
34. Lloyd M.D., Darley D.J., Wierzbicki A.S., Threadgill M.D. Alphamethylacyl-CoA racemase – an ‘obscure’ metabolic enzyme takes centre stage. *FEBS J.* 2008 Mar; 275 (6): 1089–102. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06290.x.
35. Gologan A., Bastacky S., McHale T., Yu J., Cai C., Monzon-Bordonaba F., Dhir R. Age-associated changes in alpha-methyl CoA racemase (AMACR) expression in nonneoplastic prostatic tissues. *Am J Surg Pathol.* 2005 Nov; 29 (11): 1435–41.
36. Cardillo M.R., Gentile V., Ceccariello A., Giacomelli L., Mesinetti S., Di Silverio F. Can p503s, p504s and p510s gene expression in peripheral-blood be useful as a marker of prostatic cancer? *BMC Cancer.* 2005; 5: 111. doi: 10.1186/1471-2407-5-111.
37. Ouyang B., Leung Y.K., Wang Y., Chung E., Levin L., Bracken B., Cheng L., Ho S.M. Alpha-Methylacyl-CoA racemase spliced variants and their expression in normal and malignant prostate tissues. *Urology.* 2011 Jan; 77 (1): 249.e1–7. doi: 10.1016/j.urolgy.2010.08.005.
38. Deshmukh D., Qiu Y. Role of PARP-1 in prostate cancer. *Am J Clin Exp Urol.* 2015 Apr 25; 3 (1): 1–12.
39. Wacker D.A., Ruhl D.D., Balagamwala E.H., Hope K.M., Zhang T., Kraus W.L. The DNA binding and catalytic domains of poly(ADP-ribose) polymerase-1 cooperate in the regulation of chromatin structure and transcription. *Mol Cell Biol.* 2007 Nov; 27 (21): 7475–85. doi: 10.1128/MCB.01314-07.
40. Peralta-Leal A., Rodriguez-Vargas J.M., Aguilar-Quesada R., Rodriguez M.I., Linares J.L., de Almodovar M.R., Oliver F.J. PARP inhibitors: new partners in the therapy of cancer and inflammatory diseases. *Free Radic Biol Med.* 2009 Jul 1; 47 (1): 13–26. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.008.
41. Kumar-Sinha C., Tomlins S.A., Chinnaiyan A.M. Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008 Jul; 8 (7): 497–511. doi: 10.1038/nrc2402.
42. Mwamukonda K., Chen Y., Ravindranath L., Furusato B., Hu Y., Sterbis J., Osborn D., Rosner I., Sesterhenn I.A., McLeod D.G., Srivastava S., Petrovics G. Quantitative expression of TMPRSS2 transcript in prostate tumor cells reflects TMPRSS2-ERG fusion status. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010 Mar; 13 (1): 47–51. doi: 10.1038/pcan.2009.28.
43. Tomlins S.A., Rhodes D.R., Perner S., Dhanasekaran S.M., Mehra R., Sun X.W., Varambally S., Cao X., Tchinda J., Kuefer R., Lee C., Montie J.E., Shah R.B., Pienta K.J., Rubin M.A., Chinnaiyan A.M. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science.* 2005 Oct 28; 310 (5748): 644–8. doi: 10.1126/science.1117679.
44. Demicheli F., Fall K., Perner S., Andrén O., Schmidt F., Setlur S.R., Hoshida Y., Mosquera J.M., Pawitan Y., Lee C., Adami H.O., Muir L.A., Kantoff P.W., Andersson S.O., Chinnaiyan A.M., Johansson J.E., Rubin M.A. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene.* 2007 Jul 5; 26 (31): 4596–9. doi: 10.1038/sj.onc.1210237.
45. Chia J.Y., Gajewski J.E., Xiao Y., Zhu H.J., Cheng H.C. Unique biochemical properties of the protein tyrosine phosphatase activity of PTEN-demonstration of different active site structural requirements for phosphopeptide and phospholipid phosphatase activities of PTEN. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Sep; 1804 (9): 1785–95. doi: 10.1016/j.bbapap.2010.05.009.
46. Hessels D., Schalken J.A. Urinary biomarkers for prostate cancer: a review. *Asian J Androl.* 2013 May; 15 (3): 333–9. doi: 10.1038/aja.2013.6.
47. Liu L., Yoon J.H., Dammann R., Pfeifer G.P. Frequent hypermethylation of the RASSF1A gene in prostate cancer. *Oncogene.* 2002 Oct 3; 21 (44): 6835–40. doi: 10.1038/sj.onc.1205814.
48. Kawamoto K., Okino S.T., Place R.F., Urakami S., Hirata H., Kikuno N., Kawakami T., Tanaka Y., Poikot D., Chen Z., Majid S., Enoki-da H., Nakagawa M., Dahiya R. Epigenetic modifications of RASSF1A gene through chromatin remodeling in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2007 May 1; 13 (9): 2541–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2225.
49. An G., Ng A.Y., Meka C.S., Luo G., Bright S.P., Cazares L., Wright G.L. Jr., Veltri R.W. Cloning and characterization of UROC28, a novel gene overexpressed in prostate, breast, and bladder cancers. *Cancer Res.* 2000 Dec 15; 60 (24): 7014–20.

50. Pan T., Wu R., Liu B., Wen H., Tu Z., Guo J., Yang J., Shen G. PBOV1 promotes prostate cancer proliferation by promoting G1/S transition. *Onco Targets Ther.* 2016 Feb 16; 9: 787–95. doi: 10.2147/OTT.S92682.
51. Samusik N., Krukovskaya L., Meln I., Shilov E., Kozlov A. PBOV1 Is a Human De Novo Gene with Tumor-Specific Expression That Is Associated with a Positive Clinical Outcome of Cancer. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e56162. doi: 10.1371/journal.pone.0056162.
52. Lenka G., Weng W.H., Chuang C.K., Ng K.F., Pang S.T. Aberrant expression of the PRAC gene in prostate cancer. *Int J Oncol.* 2013 Dec; 43 (6): 1960–6. doi: 10.3892/ijo.2013.2117.
53. Norris J.D., Chang C.Y., Wittmann B.M., Kunder R.S., Cui H., Fan D., Joseph J.D., McDonnell D.P. The homeodomain protein HOXB13 regulates the cellular response to androgens. *Mol Cell.* 2009 Nov 13; 36 (3): 405–16. doi: 10.1016/j.molcel.2009.10.020.
54. Zabalza C.V., Meike A.M., Burdelski C., Wilczak W., Wittmer C., Kraft S., Krech T., Steurer S., Koop C., Hube-Magg C., Graefen M., Heinzer H., Minner S., Simon R., Sauter G., Schlomm T., Tsoulakis M.C. HOXB13 overexpression is an independent predictor of early PSA recurrence in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Oncotarget.* 2015 May 20; 6 (14): 12822–34. doi: 10.18632/oncotarget.3431.
55. Peng X., Guo W., Liu T., Wang X., Tu X., Xiong D., Chen S., Lai Y., Du H., Chen G., Liu G., Tang Y., Huang S., Zou X. Identification of miRs-143 and -145 that is associated with bone metastasis of prostate cancer and involved in the regulation of EMT. *PLoS One.* 2011; 6 (5): e20341. doi: 10.1371/journal.pone.0020341.
56. Li L., Ittmann M.M., Ayala G., Tsai M.J., Amato R.J., Wheeler T.M., Miles B.J., Kadmon D., Thompson T.C. The emerging role of the PI3K-Akt pathway in prostate cancer progression. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2005; 8(2): 108–18. doi: 10.1038/sj.pcan.4500776.
57. Carnero A., Blanco-Aparicio C., Renner O., Link W., Leal J.F. The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications. *Curr Cancer Drug Targets.* 2008 May; 8 (3): 187–98.
58. Chaux A., Peskoe S.B., Gonzalez-Roibon N., Schultz L., Albadine R., Hicks J., De Marzo A.M., Platz E.A., Netto G.J. Loss of PTEN expression is associated with increased risk of recurrence after prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Mod Pathol.* 2012 Nov; 25 (11): 1543–9. doi: 10.1038/modpathol.2012.104.
59. Choucair K., Ejdelman J., Brimo F., Aprikian A., Chevalier S., Lapointe J. PTEN genomic deletion predicts prostate cancer recurrence and is associated with low AR expression and transcriptional activity. *BMC Cancer.* 2012 Nov 22; 12: 543. doi: 10.1186/1471-2407-12-543.
60. Suh S.O., Chen Y., Zaman M.S., Hirata H., Yamamura S., Shahr-yari V., Liu J., Tabatabai Z.L., Kakar S., Deng G., Tanaka Y., Dahiya R. MicroRNA-145 is regulated by DNA methylation and p53 gene mutation in prostate cancer. *Carcinogenesis.* 2011 May; 32 (5): 772–8. doi: 10.1093/carcin/bgr036.
61. Schubert M., Spahn M., Kneitz S., Scholz C.J., Joniau S., Stroebel P., Riedmiller H., Kneitz B. Distinct microRNA expression profile in prostate cancer patients with early clinical failure and the impact of let-7 as prognostic marker in high-risk prostate cancer. *PLoS One.* 2013 Jun 14; 8 (6): e65064. doi: 10.1371/journal.pone.0065064.
62. Гервас П.А., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Юмов Е.Л., Иванова Ф.Г., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В. Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения таргетных препаратов в онкологии. *Сибирский онкологический журнал.* 2014; 2: 46–55.

Поступила 15.10.16
Принята в печать 16.01.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720.

Безгодова Наталья Владимировна, очный аспирант кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: natalia.bezgodova@mail.ru.

Плешкунов Александр Андреевич, студент 6-го курса лечебного факультета, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: alexandrpleshkunoff@mail.ru.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

MOLECULAR BIOLOGICAL FACTORS IN THE PREDICTION OF PROSTATE CANCER

S.V. Vtorushin^{1,2}, N.V. Bezgodova², A.A. Pleshkunov²

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk¹

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: wtorushin@rambler.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk²,

2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia²

Abstract

Purpose: to review the available data on molecular-genetic diagnostic and prognostic markers in prostate cancer. **Material and methods.** The following electronic databases were used for our systematic review: Medline, Cochrane Library and Elibrary. Of 540 studies, 61 were used for our systematic review. **Results.** There are currently a variety of both prognostic and diagnostic markers used for diagnosis and treatment of prostate cancer. The review presents the classification of markers depending on the method and medium in which they were identified. The molecular mechanisms of participation of the different genes and proteins in the pathogenesis and progression of prostate carcinoma were analyzed and the potential importance of their use in clinical practice was provided. **Conclusion.** Many of the existing markers can be used for screening and early detection of tumors, and they have been proved to have a prognostic value. However, contradictory

findings with regard to certain proteins and genes require further study, their validation with the subsequent implementation into clinical practice.

Key words: prostate cancer, molecular biological prognostic markers.

REFERENCES

1. Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Cancer incidence and mortality in Russia in 2013. M., 2014; 250. [in Russian]
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer Statistics 2013. CA Cancer J Clin. 2013 Jan; 63 (1): 11–30. doi: 10.3322/caac.21166.
3. Cross D.S., Ritter M., Reding D.J. Historical prostate cancer screening and treatment outcomes from a single institution. Clin Med Res. 2012 Aug; 10 (3): 97–105. doi: 10.3121/cm.2011.1042.
4. Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J., Tangen C.M., Lucia M.S., Parnes H.L., Minasian L.M., Ford L.G., Lippman S.M., Crawford E.D., Crowley J.J., Coltman C.A. Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2004 May 27; 350 (22): 2239–46.
5. Cheng L., Koch M.O., Juliar B.E., Daggy J.K., Foster R.S., Bihle R., Gardner T.A. The Combined percentage of Gleason patterns 4 and 5 is the best predictor of cancer progression after radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2005 May 1; 23 (13): 2911–7.
6. Poncet N., Guillaume J., Mouchiroud G. Epidermal growth factor receptor trans-activation is implicated in IL-6-induced proliferation and ERK1/2 activation in non-transformed prostate epithelial cells. Cell Signal. 2011 Mar; 23 (3): 572–8. doi: 10.1016/j.cellsig.2010.11.009.
7. Guo Y., Xu F., Lu T., Duan Z., Zhang Z. Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer. Cancer Treat Rev. 2012 Nov; 38 (7): 904–10. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.04.007.
8. Nguyen D.P., Li J., Tewari A.K. Inflammation and prostate cancer: the role of interleukin-6. BJU Int. 2014 Jun; 113 (6): 986–92. doi: 10.1111/bju.12452.
9. Reis S.T., Timoszczyk L.S., Pontes-Junior J., Viana N., Silva I.A., Dip N., Srougi M., Leite K.R. The role of micro RNAs let7c, 100 and 218 expression and their target RAS, C-MYC, BUB1, RB, SMARCA5, LAMB3 and Ki-67 in prostate cancer. Clinics (Sao Paulo). 2013 May; 68 (5): 652–7. doi: 10.6061/clinics/2013(05)12.
10. Lee S.O., Pinder E., Chun J.Y., Lou W., Sun M., Gao A.C. Interleukin-4 stimulates androgen-independent growth in LNCaP human prostate cancer cells. Prostate. 2008 Jan 1; 68 (1): 85–91. doi: 10.1002/pros.20691.
11. Todaro M., Lombardo Y., Francipane M.G., Alea M.P., Cammareri P., Iovino F., Di Stefano A.B., Di Bernardo C., Agrusa A., Condorelli G., Walczak H., Stassi G. Apoptosis resistance in epithelial tumors is mediated by tumor-cell-derived interleukin-4. Cell Death Differ. 2008 Apr; 15 (4): 762–72. doi: 10.1038/sj.cdd.4402305.
12. Takeshi U., Sadar M.D., Suzuki H., Akakura K., Sakamoto S., Shimbo M., Suyama T., Imamoto T., Komiya A., Yukio N., Ichikawa T. Interleukin-4 in patients with prostate cancer. Anticancer Res. 2005 Nov-Dec; 25 (6C): 4595–8.
13. Paner G.P., Luthringer D.J., Amin M.B. Best practice in diagnostic immunohistochemistry: prostate carcinoma and its mimics in needle core biopsies. Arch Pathol Lab Med. 2008 Sep; 132 (9): 1388–96. doi: 10.1043/1543-2165(2008)132[1388:BPIDIP]2.0.CO;2.
14. Ma Z., Tsuchiya N., Yuasa T., Huang M., Obara T., Narita S., Horikawa Y., Tsuruta H., Saito M., Satoh S., Ogawa O., Habuchi T. Clinical significance of polymorphism and expression of chromogranin-A and endothelin-1 in prostate cancer. J Urol. 2010 Sep; 184 (3): 1182–8. doi: 10.1016/j.juro.2010.04.063.
15. Hong S.K. Kallikreins as Biomarkers for Prostate Cancer. Biomed Res Int. 2014; 2014: 526341. doi: 10.1155/2014/526341.
16. Sardana G., Dowell B., Diamandis E.P. Emerging biomarkers for the diagnosis and prognosis of prostate cancer. Clin Chem. 2008 Dec; 54 (12): 1951–60. doi: 10.1373/clinchem.2008.110668.
17. McCabe N.P., Angwafo F.F. III, Zaher A., Selman S.H., Kouinche A., Jankun J. Expression of soluble urokinase plasminogen activator receptor may be related to outcome in prostate cancer patients. Oncol Rep. 2000 Jul-Aug; 7 (4): 879–82.
18. Shariat S.F., Roehrborn C.G., McConnell J.D., Park S., Alam N., Wheeler T.M., Slawin K.M. Association of the circulating levels of the urokinase system of plasminogen activation with the presence of prostate cancer and invasion, progression, and metastasis. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 349–355. doi: 10.1200/JCO.2006.05.6853.
19. Endl E., Gerdes J. The Ki-67 protein: fascinating forms and an unknown function. Exp Cell Res. 2000 Jun 15; 257 (2): 231–7. doi: 10.1006/excr.2000.4888.
20. Tollefson M.K., Karnes R.J., Kwon E.D., Lohse C.M., Rangel L.J., Mynderse L.A., Chevillat J.C., Sebo T.J. Prostate Cancer Ki-67 (MIB-1) Expression, Perineural Invasion, and Gleason Score as Biopsy-Based Predictors of Prostate Cancer Mortality: The Mayo Model. Mayo Clin Proc. 2014 Mar; 89 (3): 308–18. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.12.001.
21. Miyake H., Muramaki M., Kurahashi T., Takenaka A., Fujisawa M. Expression of potential molecular markers in prostate cancer: correlation with clinicopathological outcomes in patients undergoing radical prostatectomy. Urol Oncol. 2010 Mar-Apr; 28 (2): 145–51. doi: 10.1016/j.urolonc.2008.08.001.
22. Adams J.M., Cory S. Bcl-2-regulated apoptosis: mechanism and therapeutic potential. Curr. Opin. Immunol. 2007; 19: 488–96. doi: 10.1016/j.coi.2007.05.004.
23. Zhou M., Aydin H., Kanane H., Epstein J.I. How often does alpha-methylacyl-CoA-racemase contribute to resolving an atypical diagnosis on prostate needle biopsy beyond that provided by basal cell markers? Am. J. Surg. Pathol. 2004; 28: 239–243.
24. Vergis R., Corbishley C.M., Thomas K., Horwich A., Huddart R., Khoo V., Eeles R., Sydes M.R., Cooper C.S., Dearnaley D., Parker C. Expression of Bcl-2, p53, and MDM2 in localized prostate cancer with respect to the outcome of radical radiotherapy dose escalation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Sep 1; 78 (1): 35–41. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1728.
25. Rennebeck G., Martelli M., Kyprianou N. Anoikis and survival connections in the tumor microenvironment: is there a role is prostate cancer metastasis. Cancer Res. 2005 Dec 15; 65 (24): 11230–5.
26. Kuefer R., Hofer M.D., Zorn C.S., Engel O., Volkmer B.G., Juarez-Brito M.A., Eggel M., Gschwend J.E., Rubin M.A., Day M.L. Assessment of a fragment of e-cadherin as a serum biomarker with predictive value for prostate cancer. Br J Cancer. 2005 Jun 6; 92 (11): 2018–23. doi: 10.1038/sj.bjc.6602599.
27. Uetsuki H., Tsunemori H., Taoka R., Haba R., Ishikawa M., Kakehi Y. Expression of a novel biomarker, EPCA, in adenocarcinomas and precancerous lesions in the prostate. J Urol. 2005 Aug; 174 (2): 514–8. doi: 10.1097/01.ju.0000165154.1159.b1.
28. Dhir R., Vietmeier B., Arlotti J., Acquafondata M., Landsittel D., Masterson R., Getzenberg R.H. Early identification of individuals with prostate cancer in negative biopsies. J Urol. 2004 Apr; 171 (4): 1419–23. doi: 10.1097/01.ju.0000116545.94813.27.
29. Hansel D.E., DeMarzo A.M., Platz E.A., Jadallah S., Hicks J., Epstein J.I., Partin A.W., Netto G.J. Early prostate cancer antigen expression in predicting presence of prostate cancer in men with histologically negative biopsies. J Urol. 2007 May; 177 (5): 1736–40. doi: 10.1016/j.juro.2007.01.013.
30. Leman E.S., Cannon G.W., Trock B.J., Sokoll L.J., Chan D.W., Mangold L., Partin A.W., Getzenberg R.H. EPCA-2: a highly specific serum marker for prostate cancer. Urology. 2007 Apr; 69 (4): 714–20.
31. Ramirez M.L., Nelson E.C., Evans C.P. Beyond prostate-specific antigen: alternate serum markers. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2008; 11 (3): 216–29. doi: 10.1038/pcan.2008.2.
32. Han K.R., Seligson D.B., Liu X., Horvath S., Shintaku P.I., Thomas G.V., Said J.W., Reiter R.E. Prostate stem cell antigen expression is associated with Gleason score, seminal vesicle invasion and capsular invasion in prostate cancer. J Urol. 2004 Mar; 171 (3): 1117–21. doi: 10.1097/01.ju.0000109982.60619.93.
33. Gu Z., Thomas G., Yamashiro J., Shintaku I.P., Dorey F., Raitano A., Witte O.N., Said J.W., Loda M., Reiter R.E. Prostate stem cell antigen (PSCA) expression increases with high Gleason score, advanced stage and bone metastasis in prostate cancer. Oncogene. 2000 Mar 2; 19 (10): 1288–96. doi: 10.1038/sj.onc.1203426.
34. Lloyd M.D., Darley D.J., Wierzbicki A.S., Threadgill M.D. Alphamethylacyl-CoA racemase – an 'obscure' metabolic enzyme takes centre stage. FEBS J. 2008 Mar; 275 (6): 1089–102. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06290.x.
35. Gologan A., Bastacky S., McHale T., Yu J., Cai C., Monzon-Bordonaba F., Dhir R. Age-associated changes in alpha-methyl CoA racemase (AMACR) expression in nonneoplastic prostatic tissues. Am J Surg Pathol. 2005 Nov; 29 (11): 1435–41.
36. Cardillo M.R., Gentile V., Ceccariello A., Giacomelli L., Mesinetti S., Di Silverio F. Can p503s, p504s and p510s gene expression in peripheral-blood be useful as a marker of prostatic cancer? BMC Cancer. 2005; 5: 111. doi: 10.1186/1471-2407-5-111.
37. Ouyang B., Leung Y.K., Wang V., Chung E., Levin L., Bracken B., Cheng L., Ho S.M. Alpha-Methylacyl-CoA racemase spliced variants and their expression in normal and malignant prostate tissues. Urology. 2011 Jan; 77 (1): 249.e1–7. doi: 10.1016/j.urology.2010.08.005.
38. Deshmukh D., Qiu Y. Role of PARP-1 in prostate cancer. Am J Clin Exp Urol. 2015 Apr 25; 3 (1): 1–12.
39. Wacker D.A., Ruhl D.D., Balagamwala E.H., Hope K.M., Zhang T., Kraus W.L. The DNA binding and catalytic domains of poly(ADP-ribose)

polymerase-1 cooperate in the regulation of chromatin structure and transcription. *Mol Cell Biol.* 2007 Nov; 27 (21): 7475–85. doi: 10.1128/MCB.01314-07.

40. Peralta-Leal A., Rodriguez-Vargas J.M., Aguilar-Quesada R., Rodriguez M.I., Linares J.L., de Almodóvar M.R., Oliver F.J. PARP inhibitors: new partners in the therapy of cancer and inflammatory diseases. *Free Radic Biol Med.* 2009 Jul 1; 47 (1): 13–26. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.008.

41. Kumar-Sinha C., Tomlins S.A., Chinnaiyan A.M. Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008 Jul; 8 (7): 497–511. doi: 10.1038/nrc2402.

42. Mwamukonda K., Chen Y., Ravindranath L., Furusato B., Hu Y., Sterbis J., Osborn D., Rosner I., Sesterhenn I.A., McLeod D.G., Srivastava S., Petrovics G. Quantitative expression of TMPRSS2 transcript in prostate tumor cells reflects TMPRSS2-ERG fusion status. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010 Mar; 13 (1): 47–51. doi: 10.1038/pcan.2009.28.

43. Tomlins S.A., Rhodes D.R., Perner S., Dhanasekaran S.M., Mehra R., Sun X.W., Varambally S., Cao X., Tchinda J., Kuefer R., Lee C., Montie J.E., Shah R.B., Pienta K.J., Rubin M.A., Chinnaiyan A.M. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science.* 2005 Oct 28; 310 (5748): 644–8. doi: 10.1126/science.1117679.

44. Demichelis F., Fall K., Perner S., Andrén O., Schmidt F., Setlur S.R., Hoshida Y., Mosquera J.M., Pawitan Y., Lee C., Adami H.O., Mucci L.A., Kantoff P.W., Andersson S.O., Chinnaiyan A.M., Johansson J.E., Rubin M.A. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene.* 2007 Jul 5; 26 (31): 4596–9. doi: 10.1038/sj.onc.1210237.

45. Chia J.Y., Gajewski J.E., Xiao Y., Zhu H.J., Cheng H.C. Unique biochemical properties of the protein tyrosine phosphatase activity of PTEN-demonstration of different active site structural requirements for phosphopeptide and phospholipid phosphatase activities of PTEN. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Sep; 1804 (9): 1785–95. doi: 10.1016/j.bbapap.2010.05.009.

46. Hessels D., Schalken J.A. Urinary biomarkers for prostate cancer: a review. *Asian J Androl.* 2013 May; 15 (3): 333–9. doi: 10.1038/aja.2013.6.

47. Liu L., Yoon J.H., Dammann R., Pfeifer G.P. Frequent hypermethylation of the RASSF1A gene in prostate cancer. *Oncogene.* 2002 Oct 3; 21 (44): 6835–40. doi: 10.1038/sj.onc.1205814.

48. Kawamoto K., Okino S.T., Place R.F., Urakami S., Hirata H., Kikuno N., Kawakami T., Tanaka Y., Pookot D., Chen Z., Majid S., Enoki-da H., Nakagawa M., Dahiya R. Epigenetic modifications of RASSF1A gene through chromatin remodeling in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2007 May 1; 13 (9): 2541–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2225.

49. An G., Ng A.Y., Meka C.S., Luo G., Bright S.P., Cazares L., Wright G.L. Jr., Veltri R.W. Cloning and characterization of UROC28, a novel gene overexpressed in prostate, breast, and bladder cancers. *Cancer Res.* 2000 Dec 15; 60 (24): 7014–20.

50. Pan T., Wu R., Liu B., Wen H., Tu Z., Guo J., Yang J., Shen G. PBOV1 promotes prostate cancer proliferation by promoting G1/S transition. *Onco Targets Ther.* 2016 Feb 16; 9: 787–95. doi: 10.2147/OTT.S92682.

51. Samusik N., Krukovskaya L., Meln I., Shilov E., Kozlov A. PBOV1 Is a Human De Novo Gene with Tumor-Specific Expression That Is As-

sociated with a Positive Clinical Outcome of Cancer. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e56162. doi: 10.1371/journal.pone.0056162.

52. Lenka G., Weng W.H., Chuang C.K., Ng K.F., Pang S.T. Aberrant expression of the PRAC gene in prostate cancer. *Int J Oncol.* 2013 Dec; 43 (6): 1960–6. doi: 10.3892/ijo.2013.2117.

53. Norris J.D., Chang C.Y., Wittmann B.M., Kunder R.S., Cui H., Fan D., Joseph J.D., McDonnell D.P. The homeodomain protein HOXB13 regulates the cellular response to androgens. *Mol Cell.* 2009 Nov 13; 36 (3): 405–16. doi: 10.1016/j.molcel.2009.10.020.

54. Zabalza C.V., Meike A.M., Burdelski C., Wilczak W., Wittmer C., Kraft S., Krech T., Steurer S., Koop C., Hube-Magg C., Graefen M., Heinzer H., Minner S., Simon R., Sauter G., Schlomm T., Tsourlakis M.C. HOXB13 overexpression is an independent predictor of early PSA recurrence in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Oncotarget.* 2015 May 20; 6 (14): 12822–34. doi: 10.18632/oncotarget.3431.

55. Peng X., Guo W., Liu T., Wang X., Tu X., Xiong D., Chen S., Lai Y., Du H., Chen G., Liu G., Tang Y., Huang S., Zou X. Identification of miRs-143 and -145 that is associated with bone metastasis of prostate cancer and involved in the regulation of EMT. *PLoS One.* 2011; 6 (5): e20341. doi: 10.1371/journal.pone.0020341.

56. Li L., Ittmann M.M., Ayala G., Tsai M.J., Amato R.J., Wheeler T.M., Miles B.J., Kadmon D., Thompson T.C. The emerging role of the PI3K-Akt pathway in prostate cancer progression. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2005; 8(2): 108–18. doi: 10.1038/sj.pcan.4500776.

57. Carnero A., Blanco-Aparicio C., Renner O., Link W., Leal J.F. The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications. *Curr Cancer Drug Targets.* 2008 May; 8 (3): 187–98.

58. Chaux A., Peskoe S.B., Gonzalez-Roibon N., Schultz L., Albadine R., Hicks J., De Marzo A.M., Platz E.A., Netto G.J. Loss of PTEN expression is associated with increased risk of recurrence after prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Mod Pathol.* 2012 Nov; 25 (11): 1543–9. doi: 10.1038/modpathol.2012.104.

59. Choucair K., Ejdelman J., Brimo F., Aprikian A., Chevalier S., Lapointe J. PTEN genomic deletion predicts prostate cancer recurrence and is associated with low AR expression and transcriptional activity. *BMC Cancer.* 2012 Nov 22; 12: 543. doi: 10.1186/1471-2407-12-543.

60. Suh S.O., Chen Y., Zaman M.S., Hirata H., Yamamura S., Sharyari V., Liu J., Tabatabai Z.L., Kakar S., Deng G., Tanaka Y., Dahiya R. MicroRNA-145 is regulated by DNA methylation and p53 gene mutation in prostate cancer. *Carcinogenesis.* 2011 May; 32 (5): 772–8. doi: 10.1093/carcin/bgr036.

61. Schubert M., Spahn M., Kneitz S., Scholz C.J., Joniau S., Stroebe P., Riedmiller H., Kneitz B. Distinct microRNA expression profile in prostate cancer patients with early clinical failure and the impact of let-7 as prognostic marker in high-risk prostate cancer. *PLoS One.* 2013 Jun 14; 8 (6): e65064. doi: 10.1371/journal.pone.0065064.

62. Gervas P.A., Litviakov N.V., Popova N.O., Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Yumov E.L., Ivanova F.G., Cheremisinina O.V., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdynseva N.V. Problem and perspective to improve molecular testing to choose appropriate target therapy. *Siberian Journal of Oncology.* 2014; 2: 46–55. [in Russian]

Received 15.10.16

Accepted 16.01.17

ABOUT THE AUTHORS

Vtorushin Sergey V., MD, DSc, Senior Researcher, Department of Anatomical Pathology and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: vtorushin@rambler.ru. SPIN-code: 2441-4720.

Bezgodova Natalia V., postgraduate, Anatomical Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: natalia.bezgodova@mail.ru.

Pleshkunov Alexandr A., student, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: alexandrpleshkunoff@mail.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: 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.
For citation: Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Shilnikova I.I., Tereshchenko I.V., Grigorievsky E.D., Dmitrieva N.V. Nosocomial infections in cancer patients: problem of gram-negative bacterial resistance. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 91–97.

НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ПРОБЛЕМА НАРАСТАЮЩЕЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

З.В. Григорьевская¹, И.Н. Петухова¹, Н.С. Багирова¹, И.И. Шильникова¹, И.В. Терещенко¹, Е.Д. Григорьевский², Н.В. Дмитриева¹

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва, Россия¹
115448, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: zlatadoc@list.ru¹

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва, Россия²
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2²

Аннотация

Проблема профилактики и лечения нозокомиальных (госпитальных) инфекций в течение многих столетий волнует прогрессивные умы человечества. Риск и частота развития госпитальных инфекций во всем мире постоянно увеличиваются. Борьба с ними все сложнее. Особое внимание заслуживают нозокомиальные инфекции, вызванные резистентными грамотрицательными микроорганизмами. Эта проблема актуальна для клиник всех стран. В большинстве стран разработаны национальные программы по предотвращению развития резистентности и распространения устойчивых штаммов. Онкологические больные представляют особую группу больных. Инфекционные осложнения развиваются у них чаще и протекают тяжелее, чем у пациентов общего профиля. Чаще всего инфекционные осложнения у этих пациентов вызваны ассоциациями внутрибольничных микроорганизмов. Особенно опасны осложнения, вызванные резистентными грамотрицательными микроорганизмами: *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*. Лечение таких пациентов становится непростой задачей, требующей слаженной работы микробиологов и клиницистов.

Ключевые слова: онкологические больные, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, резистентные грамотрицательные микроорганизмы, нозокомиальные инфекции, лечение инфекций, антибиотики.

Проблема профилактики и лечения нозокомиальных (госпитальных) инфекций в течение многих столетий волнует прогрессивные умы человечества. В конце 60-х годов прошлого столетия создалась иллюзия победы человечества над инфекциями: введение программ вакцинации, успехи антибактериальной терапии. Вильям Стюарт, выступая в Конгрессе США (1969 г.), заявил, что можно «закрыть книгу инфекционных болезней» [1]. Однако совсем скоро стало очевидно, что эта «книга» не только не закрыта, но даже не прочитана наполовину. На смену «старых» инфекций приходят «новые», более «активные», более «совершенные». Борьба с ними все сложнее. Особого внимания заслуживают нозокомиальные инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами. Риск и частота развития госпитальных инфекций во всем мире постоянно увеличиваются [2–7].

Эта проблема актуальна для клиник всех стран. В 2001 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) опубликована «Глобальная стратегия по сдерживанию антибактериальной резистентности» [8]. Странами Евросоюза и Северной Америки в качестве национальных приоритетов принята стратегия по предотвращению развития резистентных штаммов микроорганизмов и их распространения. В большинстве стран разработаны национальные программы по предотвращению развития резистентности и распространения устойчивых штаммов. Так, в США проблема распространения резистентных микроорганизмов рассматривается как угроза национальной безопасности. В США, по данным официальной статистики, нозокомиальные инфекции ежегодно становятся причиной смерти 90 000 человек и приводят к экономическим затратам в \$ 4,5 млрд [1].

Под эгидой Center for Disease Control and Prevention организована система COCA (Clinical Outreach and Communication Activity) – система сбора информации и оповещения обо всех случаях инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами [9].

Примечательно, что проблеме резистентности уделяют внимание не только специализированные источники информации, но и общественная пресса. В 2003 г. итальянская газета «La Repubblica» выпустила номер с броским заголовком: «Опасная бактерия-киллер инфицированных». В другой газете – «Во Франции бактерия-киллер убила 18 человек. Теперь этот штамм появился в Италии». Такие заголовки были посвящены инфекциям, вызванным устойчивыми штаммами *A. baumannii* [10].

В ряде исследований показано, что устойчивость бактерий непосредственно влияет на результаты лечения: в 1,5–1,6 раза увеличивается длительность госпитализации пациентов и стоимость лечения, достоверно возрастает летальность от инфекции (относительный риск $RR=5,02$) [11]. При инфекциях, вызванных резистентными микроорганизмами, подбор адекватной антибактериальной терапии становится непростой задачей. Неадекватные эмпирические режимы антимикробной терапии, в свою очередь, существенно ухудшают прогноз. Так, неадекватная стартовая терапия при пневмониях увеличивает летальность в 2,5–3 раза [11]. D.R. Bowers et al. проанализировали бактериемии у 384 больных, вызванные *P. aeruginosa* с 2002 по 2011 г. 30-дневная летальность была значимо выше у больных, получавших неадекватную терапию, по сравнению с пациентами, пролеченными адекватно, – 43,8 % и 21,5 % соответственно ($p=0,03$) [12]. Авторы отметили, что при инфекциях, вызванных резистентными бактериями, лечение чаще оказывалось неадекватным, поскольку ситуация изначально была не прогнозируема.

Развитию резистентности микроорганизмов и распространению устойчивых штаммов в клинике способствует множество факторов. Основные среди них – отсутствие мер инфекционного контроля и эпидемиологической политики стационара. При несоблюдении правил асептики и антисептики существует опасность обсеменения объектов больничной среды и инфицирование других пациентов – кросс-контаминация. Важным фактором является и нерациональное использование антибактериальных препаратов: длительная (7 и более дней) профилактика хирургической инфекции антибактериальными препаратами широкого спектра действия, несоблюдение схемы введения препаратов, использование низких доз и коротких курсов терапии, не соответствующих клиническим стандартам [2, 10].

Онкологические больные представляют особую группу. Инфекционные осложнения развиваются у них чаще и протекают тяжелее, чем у пациентов общего профиля. При этом у 70 % больных го-

спитальные инфекции развиваются после хирургического лечения, 24–29 % послеоперационных инфекционных осложнений составляют инфекции хирургических ран, 42–45 % – мочевыводящих путей, 10–19 % – дыхательных путей, 2–5 % – кровеносной системы [1, 8]. В классической работе E. Lohde et al. представлены результаты многофакторного анализа факторов риска послеоперационных инфекционных осложнений у 2033 больных, которым были проведены 2318 операций. С помощью компьютерной статистической программы SPSS были проанализированы 278 переменных. В результате достоверно показан более высокий риск развития послеоперационных инфекций у онкологических больных [1].

Причин для развития инфекций у онкологических больных достаточно много. Основными являются дефекты иммунной системы, множество инвазивных манипуляций, длительные госпитализации, длительные и многократные курсы антимикробной терапии. Риск возникновения инфекции повышается вследствие цитостатической, лучевой терапии, расширенных и комбинированных оперативных вмешательств. В процессе хирургического вмешательства микроорганизмы проникают в исходно стерильные или заселенные нормальной микрофлорой органы и ткани, вызывая их контаминацию, происходит изменение местных и общих иммунных реакций организма, что может явиться предрасполагающим фактором развития инфекции в послеоперационном периоде [5, 8, 13, 14]. Химиолучевое лечение часто предшествует хирургическому вмешательству. В процессе терапии происходит повреждение не только опухолевых клеток, но и здоровых клеток организма, в том числе и клеток, ответственных за уничтожение патогенов. В процессе полихимиотерапии происходит подавление ростков кроветворения с развитием лейко-, тромбоцитопении. При глубокой лейкопении количество нейтрофилов не превышает $500/\text{мм}^3$. Риск развития тех или иных инфекционных осложнений напрямую зависит от степени тяжести и длительности нейтропении. Подсчитано, что за один день пребывания в стационаре меняется приблизительно половина эндогенной микрофлоры кожи и кишечника нейтропеничного больного, при этом обычные грамположительные аэробы и анаэробные бактерии замещаются аэробными грамотрицательными микроорганизмами [8, 14]. Кроме того, обычно онкологические больные длительно получают антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия. Это связано с эпизодами панцитопении, расширенными и комбинированными оперативными вмешательствами, которые часто сочетаются с термооблацией, интраоперационной химиотерапией. Как следствие, происходит гибель нормальной микрофлоры кожных покровов и слизистых, замещение ее госпитальными штаммами. Чаще

всего инфекционные осложнения у этих пациентов вызваны ассоциациями внутрибольничных микроорганизмов. Лечение таких пациентов становится непростой задачей, требующей слаженной работы микробиологов и клиницистов [1, 8, 11, 14]. Анализ протоколов вскрытий в РОНЦ им. Н.Н. Блохина показал, что у трети больных причиной смерти явились инфекционные осложнения, при этом летальность от инфекции среди всех умерших достигала 75 % [11].

Наибольшую проблему в настоящий момент представляют инфекционные осложнения, вызванные резистентными грамотрицательными микроорганизмами. В последние годы отмечен значительный рост частоты нозокомиальных инфекций, вызванных этими возбудителями. Достаточно длительное время медицинскую общественность волновали инфекции, вызванные устойчивыми штаммами *P. aeruginosa*. Синегнойная палочка имеет природную резистентность к антибактериальным препаратам. Она обусловлена прежде всего особенностями строения внешней мембраны клетки, основным компонентом которой является полисахаридный слой [15]. Природная резистентность синегнойной палочки обусловлена также способностью этого микроорганизма синтезировать хромосомные бета-лактамазы класса C, плазмидные бета-лактамазы классов A, D, B. Устойчивость *P. aeruginosa* формируется достаточно быстро на этапе первой линии антимикробной терапии [1, 4, 5, 15]. Гидрофобные (липофильные) и амфифильные антибиотики (фторхинолоны, тетрациклины, хлорамфеникол) легко проникают через внешнюю мембрану грамотрицательных микроорганизмов. Однако обладают слабой антипсевдомонадной активностью или вовсе лишены ее. Кроме того, их природную активность ограничивает наличие у *P. aeruginosa* механизма активного выведения липофильных антибиотиков из цитоплазмы – выброса (efflux pump). Основным механизмом устойчивости *P. aeruginosa* к карбапенемам является мутация одного из пориновых белков (OprD), посредством которого осуществляется транспорт антибиотиков в клетку и активация системы активного выведения (MexA-MexB-OprM) [4, 5]. Инфекции, вызванные синегнойной палочкой, представляют серьезную проблему для стационара любого профиля. В 16 % случаев *P. aeruginosa* является этиологическим агентом инфекций дыхательных путей, в 12 % – инфекций мочевых путей, в 10 % – инфекций кровотока, в 8 % – возбудителем раневых инфекций. Атрибутивная летальность при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*, достигает 30 %, а при инфекциях нижних дыхательных путей – 40–50 % [4, 5, 15]. В Российском онкологическом научном центре количество штаммов *P. aeruginosa* за последние 5 лет значимо не изменилось. В настоящий момент наметилась тенденция к снижению частоты ее выделения. По сравнению с 2008 г. можно отметить

достоверное увеличение показателей чувствительности к большинству групп антибактериальных препаратов. В настоящий момент 9,7 % штаммов *P. aeruginosa* являются XDR (*extremely-drug-resistant*) [1].

Однако несколько лет назад появилась новая, более серьезная проблема – мультирезистентные штаммы *Acinetobacter baumannii*, а в последнее время – мультирезистентные штаммы *Klebsiella pneumoniae*. Впервые как о возбудителе инфекции об *Acinetobacter spp* заговорили в конце прошлого столетия. В то время из стран Ближнего Востока в клинику США доставляли большое количество солдат с инфицированными огнестрельными ранами, которым назначали стандартную антибактериальную терапию для лечения раневой инфекции. Однако клинической эффективности не было. Удивительно, но при микробиологическом исследовании вместо ожидаемых грамположительных микроорганизмов была выделена неферментирующая грамотрицательная палочка – *A. baumannii*. Прошло несколько лет, и об *A. baumannii* заговорила вся мировая медицинская общественность. Сейчас *A. baumannii* – это один из наиболее проблемных госпитальных микроорганизмов, устойчивый практически ко всем имеющимся на сегодняшний день антибактериальным препаратам. *A. baumannii* – свободно живущий сапрофит, обладает высокой устойчивостью во внешней среде. *A. baumannii* может длительное время выживать на искусственных, сухих и влажных поверхностях предметов больничной среды, образуя биопленки [1, 16, 17]. Внутри биопленки жизнедеятельность *A. baumannii* замедляется, и бактерии могут сохраняться в течение длительного срока. *A. baumannii* обладает различными механизмами устойчивости: выработка бета-лактамаз, мутация пориновых белков (OprD), система эффлюкса [18–25]. Все эти факторы в комплексе обеспечивают высокую устойчивость штаммов *A. baumannii* и, как следствие, частые неудачи в лечении больных с инфекцией, вызванной MDR и XDR *A. baumannii*. У тяжелых больных клиника патогенность *A. baumannii* проявляется наиболее остро. Это пациенты после длительной ИВЛ, с наличием ОРДС, после массивной кортикостероидной терапии, с сепсисом, септическим шоком, полиорганной недостаточностью и т. д. [1, 26]. Смертность от инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами *A. Baumannii*, по данным разных авторов, составляет 25–40 %, а при инфекциях нижних дыхательных путей – 60–80 % [6, 27, 28]. В Российском онкологическом научном центре за последние 5 лет частота выделения *A. baumannii* увеличилась в 2,2 раза. С 2010 г. отмечается рост резистентности штаммов *A. baumannii*. Чувствительность *A. baumannii* к карбапенемам в настоящий момент практически отсутствует, 59,6 % штаммов обладают чрезвычайной рези-

стентностью – XDR (extremely-drug-resistant) к антибактериальным препаратам [1].

Klebsiella pneumoniae впервые была выделена в 1882 г. Карлом Фридлендером и первоначально определена как микроорганизм, вызывающий пневмонию. В настоящее время *K. pneumoniae* вызывает широкий спектр инфекционных осложнений. Реальной проблемой в течение последних нескольких лет являются штаммы *K. pneumoniae*, вырабатывающие металло-бета-лактамазы (карбапенемазы) [1, 29]. Карбапенемаз-продуцирующие штаммы (КРС) *K. pneumoniae* устойчивы почти ко всем известным антибактериальным препаратам и в 40–61 % случаев приводят к летальному исходу [30]. В одной из клиник США у 18 больных была зафиксирована вспышка инфекции кровотока, вызванная ОХА-48 КРС *K. pneumoniae*. У 11 (61,1 %) больных был зафиксирован летальный исход, причина – сепсис [31]. В целом, в США в 2009–2010 гг. 13 % инфекций кровотока были вызваны КРС *K. pneumoniae*. Одной из серьезных проблем в мире является распространение NDM-1 гена, кодирующего Нью-Дели металло-β-лактамазу (NDM-1) в Enterobacteriaceae. Продукт гена NDM-1 способен гидролизовать практически все бета-лактамы антибиотиков и в сочетании с другими механизмами резистентности делает бактерию устойчивой почти ко всем группам антибактериальных препаратов. Первый штамм, продуцирующий NDM-1, был выделен в 2008 г. у гражданина Швеции индийского происхождения, который поступил в больницу

Нью-Дели с инфекцией мочевыводящих путей. Большинство штаммов NDM-1 выделяется в Индии, Пакистане и Бангладеш. Однако встречаются случаи выделения таких штаммов в России, США, Канаде, Франции, Германии, Швеции, Соединенном Королевстве, Гонконге и других странах [32–35]. Плазмиды, кодирующие blaNDM-1, посредством конъюгации и активного горизонтального переноса могут быстро распространяться между различными видами бактерий, в том числе неродственными [31, 36, 37]. Например, blaNDM-1 уже были обнаружены у *Acinetobacter baumannii* и *Vibrio cholerae* [38]. Данный факт делает ситуацию катастрофичной. Инфекции кровотока, вызванные ОХА-48-продуцирующими Enterobacteriaceae, имеют плохой прогноз и в 70 % случаев приводят к смерти пациента [4, 39]. В течение последних 3 лет в Российском онкологическом научном центре также появились штаммы *K. pneumoniae* ОХА-48. С 2010 г. их количество увеличилось с 8,6 % до 36,1 % [1, 40].

Таким образом, эпидемиологическая ситуация в онкологическом стационаре требует пристального внимания эпидемиологов, микробиологов и клиницистов. Проведение мониторинга эпидемиологического пейзажа и использование рациональных подходов при назначении антибактериальной терапии целесообразны, поскольку будут способствовать сокращению длительности пребывания больных в стационаре, повышению эффективности лечения, уменьшению финансовых затрат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьевская З.В. Стратегия лечения нозокомиальных инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, в онкологической клинике [дис... докт. мед. наук]. [Москва]; 2015. 252 с.
2. Григорьевская З.В. Актуальность проблемы госпитальных инфекций в онкологической клинике. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2013; 24 (3–4): 46–49.
3. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дьякова С.А., Дмитриева Н.В. Особенности течения инфекционных осложнений, вызванных панрезистентными *Acinetobacter baumannii* у онкологических больных. Сибирский онкологический журнал. 2011; 6: 14–18.
4. Сидоренко С.В., Резван С.П., Еремина Л.В., Поликарпова С.В., Карбак В.И., Меньшикова Е.Д., Тишков В.И., Черкашин Е.А., Белобородов В.Б. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среди их возбудителей. Антибиотики и химиотерапия. 2005; 2–3 (50): 33–41.
5. Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам. Успехи биологической химии. 2004; 44: 263–306.
6. Dent L.L., Marshall D.R., Pratap S. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a descriptive study in a city hospital. BMC Infect Dis. 2010 Jul 7; 10: 196. doi: 10.1186/1471-2334-10-196.
7. Esposito S., Leon S. Antimicrobial treatment of infections in intensive care units. Role of infectious disease. Int J Antimicrob Agents. 2007; 29: 494–500.
8. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization. Geneva. 2001; 90.
9. Center for Disease Control and Prevention [cited 01.11.2016]. Available from: www.cdc.gov.
10. Белоцерковский Б.З., Гельфанд Е.Б., Попов Т.В., Краснов В.Г. Проблемные госпитальные микроорганизмы. *Acinetobacter spp.* – возбудитель или свидетель. Инфекции в хирургии. 2008; 1 (6): 18–24.
11. Давыдов М.И., Дмитриева Н.В. Инфекции в онкологии. М., 2009; 472 с.
12. Bowers D.R., Liew Y.X., Lye D.C., Kwa A.L., Hsu L.Y., Tam V.H. Outcomes of appropriate empiric combination versus monotherapy for

13. Paeruginosa bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Mar; 57 (3): 1270–4. doi: 10.1128/AAC.02235-12.
14. Mandel G.L. Principles and Practice of Infectious Diseases. 16th ed. Elsevier Churchill Livingstone, 2010; 4320 p.
15. Wang C.Y., Jermg J.S., Cheng K.Y. Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients: clinical features, risk-factors and outcomes. Clinical Microbiology and Infection. 2006; 12: 63–64.
16. Руднов В.А., Зубарев А.С. Инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии, вызванные *P.aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* Consilium medicum. 2008; 1: 37–44.
17. Gootz T.D., Marra A. *Acinetobacter baumannii*: An Emerging Multidrug-resistant Threat: Overview of Antibiotic-resistance mechanism. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2008; 6 (3): 309–325.
18. Peleg A.Y., Seifert H., Paterson D.L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008 Jul; 21 (3): 538–82. doi: 10.1128/CMR.00058-07.
19. Abbott I., Cerqueira G.M., Bhuiyan S., Peleg A.Y. Carbapenem Resistance in *Acinetobacter baumannii*. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013 Apr; 11 (4): 395–409. doi: 10.1586/eri.13.21.
20. Adams M.D., Nickel G.C., Bajaksouzian S., Lavender H., Murthy A.R., Jacobs M.R., Bonomo R.A. Resistance to Colistin in *Acinetobacter baumannii* Associated with Mutations in the PmrAB Two-Component System. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Sep; 53 (9): 3628–34. doi: 10.1128/AAC.00284-09.
21. Bonomo R.A., Szabo D. Mechanisms of Multidrug Resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. Clinical Infectious Diseases. 2006; 43 (2): 49–56. doi: 10.1086/504477.
22. Cai Y., Chai D., Wang R., Liang B., Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. J Antimicrob Chemother. 2012 Jul; 67 (7): 1607–15. doi: 10.1093/jac/dks084.
23. Chiu C.H., Lee H.Y., Tseng L.Y., Chen C.L., Chia J.H., Su L.H., Liu S.Y. Mechanisms of resistance to ciprofloxacin, ampicillin/sulbactam and imipenem in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Taiwan. Int J Antimicrob Agents. 2010 Apr; 35 (4): 382–6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.12.009.

23. Gordon N.C., Wareham D.W. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 35 (3): 219–22.
24. Kim Y.J., Hong K.W., Wie S.H., Park Y.J., Jeong H., Kan M.W. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: diversity of resistant mechanisms and risk factors for infection. *Epidemiol Infect*. 2012 Jan; 140 (1): 137–45. doi: 10.1017/S0950268811000744.
25. Lee H.Y., Chen C.L., Wang S.B., Su L.H., Chen S.H., Liu S.Y., Wu T.L., Lin T.Y., Chiu C.H. Imipenem heteroresistance induced by imipenem in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanism and clinical implications. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Apr; 37 (4): 302–8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.12.015
26. Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Дьякова С.А., Ключникова И.А., Петухова И.Н. Разработка стратегических подходов терапии инфекций, вызванных мультирезистентными *Acinetobacter baumannii*. *Сибирский онкологический журнал*. 2012; 4: 11–19.
27. Falagas M.E., Bliziotis I.A., Siempos I.I. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Critical Care*. 2006; 10: 48.
28. Monaghan K. Strategic Implications of Global Health. National intelligence council Washington DC. 2008; ICA-2008-10D.
29. Poirel L., Potron A., Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Jul; 67 (7): 1597–606. doi: 10.1093/jac/dks121.
30. Guidance for Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae [cited 01.11.2016]. Available from: www.cdc.gov
31. Poirel L., Schrenzel J., Cherkaoui A., Bernabeu S., Renzi G., Nordmann P. Molecular analysis of NDM-1-producing enterobacterial isolates from Geneva, Switzerland. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Aug; 66 (8): 1730–3. doi: 10.1093/jac/dkr174.
32. Шабанова В.В., Краснова М.В., Божкова С.А., Агеев В.А., Лазарева И.В., Руклина А.Н., Сидоренко С.В. Первый случай выявления в России *Klebsiella pneumoniae* ST147, продуцирующий NDM-1 карбапенемазу в травматолого-ортопедическом стационаре. *Травматология и ортопедия России*. 2015; 2 (76): 90–98.
33. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
34. Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2013; 70: 195–283.
35. Snitkin E.S., Zelazny A.M., Thomas P.J., Stock F., NISC Comparative Program Group, Henderson D.K., Palmore T.N., Segre J.A. Tracking a Hospital Outbreak of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with Whole-Genome Sequencing. *Sci Transl Med*. 2012 Aug 22; 4 (148): 148ra116. doi: 10.1126/scitranslmed.3004129.
36. Kumarasamy K.K., Toleman M.A., Walsh T.R., Bagaria J., Butt F., Balakrishnan R., Chaudhary U., Doumith M., Giske C.G., Irfan S., Krishnan P., Kumar A.V., Maharjan S., Mushtaq S., Noorie T., Paterson D.L., Pearson A., Perry C., Pike R., Rao B., Ray U., Sarma J.B., Sharma M., Sheridan E., Thirunarayan M.A., Turton J., Upadhyay S., Warner M., Welford W., Livermore D.M., Woodford N. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2010 Sep; 10 (9): 597–602. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70143-2.
37. Yong D., Toleman M.A., Giske C.G., Cho H.S., Sundman K., Lee K., Walsh T.R. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla_{ndm-1}*, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 5046–54.
38. Chen Y., Lin A., Siu L.K., Koh T.H. Sequence of Closely Related Plasmids Encoding *bla* (NDM-1) in Two Unrelated *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Singapore. *PLoS One*. 2012; 7 (11): e48737. doi: 10.1371/journal.pone.0048737.
39. Kallen A., Guh A. United states centers for disease control and prevention issue updated guidance for tackling carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *Eurosurveillance*. 2012; 17(Issue 26): 27.
40. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дмитриева Н.В. Вспышка внутрибольничной инфекции, вызванной мультирезистентными (MDR) штаммами *K. pneumoniae*. *Сибирский онкологический журнал*. 2014; 2: 5–8.

Поступила 7.11.16

Принята в печать 16.01.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорьевская Злата Валерьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия). E-mail: zlatadoc@list.ru. SPIN-код: 4416-5191.

Петухова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия). E-mail: irinapet@list.ru. SPIN-код: 1265-2875.

Багирова Наталья Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия). E-mail: nbagirova@mail.ru. SPIN-код: 3189-8188.

Шильникова Ирина Ивановна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия). E-mail: iish54@mail.ru. SPIN-код: 9400-6222.

Терещенко Инна Васильевна, научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия). E-mail: in.ter68@inbox.ru.

Григорьевский Евгений Дмитриевич, студент 5-го курса лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет (Москва, Россия). E-mail: mrjake916@gmail.

Дмитриева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБНУ «РОНЦ им. Блохина» (Москва, Россия). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-код: 8217-2448.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

NASOCOMIAL INFECTIONS IN CANCER PATIENTS: PROBLEM OF GRAM-NEGATIVE BACTERIAL RESISTANCE

Z.V. Grigorievskaya¹, I.N. Petukhova¹, N.S. Bagirova¹, I.I. Shilnikova¹,
I.V. Tereshchenko¹, E.D. Grigorievsky², N.V. Dmitrieva¹

Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia¹
24, Kashirskoe Shosse, 115448-Moscow, Russia. E-mail: zlatadoc@list.ru¹
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia²
8, Trubetskaya Street, 119991-Moscow, Russia²

Abstract

The problem of prevention and treatment of hospital-acquired (nosocomial) infections excites progressive minds of humanity for centuries. The risk and incidence of nosocomial infections are constantly increasing. It becomes harder and harder to fight with them. Special attention is paid to nosocomial infections caused by resistant gram-negative organisms. This is a problem for clinics in all countries. National programs for the prevention of the development and spread of resistant strains have been developed in the majority of countries. Infectious complications develop more frequently and more severe in cancer patients than in non-cancer patients. Infectious complications in these patients are mainly associated with hospital-acquired infections. Complications caused by resistant gram-negative microorganisms, such as *P. aeruginosa*, *A. baumannii* and *K. pneumoniae* are especially dangerous complications. The clinical management of these patients is difficult and requires teamwork of microbiologists and clinicians.

Key words: cancer patients, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, resistant gram-negative microorganisms, nosocomial infections, treatment of infections, antibiotics.

REFERENCES

1. Grigorievskaya Z.V. Treatment strategy for nosocomial infections caused by resistant microorganisms in cancer clinics. [Doctoral thesis]. [Moscow]; 2015. 252 p. [in Russian]
2. Grigorievskaya Z.V. Problem of hospital-acquired infections in cancer clinics. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2013; 24 (3-4): 46-49. [in Russian]
3. Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Dyakova S.A., Dmitrieva N.V. Infectious infections caused by *Acinetobacter baumannii* in cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2011; 6: 14-18. [in Russian]
4. Sidorenko S.V., Rezvan S.P., Eremina L.V., Polikarpova S.V., Karbak B.I., Menshikova E.D. Etiology of severe hospital-acquired infections in intensive care departments and antibiotic resistance among pathogens. Antibiotics and chemotherapy. 2005; 2-3 (50): 33-41. [in Russian]
5. Sidorenko S.V., Tishkov V.I. Molecular bases of resistance to antibiotics. Advances in biological chemistry. 2004; 44: 263-306. [in Russian]
6. Dent L.L., Marshall D.R., Pratap S. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a descriptive study in a city hospital. BMC Infect Dis. 2010 Jul 7; 10: 196. doi: 10.1186/1471-2334-10-196.
7. Esposito S., Leon S. Antimicrobial treatment of infections in intensive care units. Role of infectious disease. Int J Antimicrob Agents. 2007; 29: 494-500.
8. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization. Geneva. 2001; 90.
9. Center for Disease Control and Prevention [cited 01.11.2016]. Available from: www.cdc.gov.
10. Belotserkovsky B.Z., Gelfand E.B., Popov T.V., Krasnov V.G. Hospital-acquired microorganisms. Infections in surgery. 2008; 1 (6): 18-24. [in Russian]
11. Davydov M.I., Dmitrieva N.V. Infections in oncology. Moscow. 2009; 472 p. [in Russian]
12. Bowers D.R., Liew Y.X., Lye D.C., Kwa A.L., Hsu L.Y., Tam V.H. Outcomes of appropriate empiric combination versus monotherapy for *P. aeruginosa* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Mar; 57 (3): 1270-4. doi: 10.1128/AAC.02235-12.
13. Mandel G.L. Principles and Practice of Infections Diseases. 16th ed. Elsevier Churchill Livingstone, 2010; 4320 p.
14. Wang C.Y., Jerng J.S., Cheng K.Y. Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients: clinical features, risk-factors and outcomes. Clinical Microbiology Infection. 2006; 12: 63-64.
15. Rudnov V.A., Zubarev A.S. Infections caused by *P. aeruginosa* in *Acinetobacter spp* in intensive care unit. Consilium medicum. 2008; 1: 37-44. [in Russian]
16. Gootz T.D., Marra A. *Acinetobacter baumannii*: An Emerging Multidrug-resistant Threat: Overview of Antibiotic-resistance mechanism. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2008; 6 (3): 309-325.
17. Peleg A.Y., Seifert H., Paterson D.L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008 Jul; 21 (3): 538-82. doi: 10.1128/CMR.00058-07.
18. Abbott I., Cerqueira G.M., Bhuiyan S., Peleg A.Y. Carbapenem Resistance in *Acinetobacter baumannii*. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013 Apr; 11 (4): 395-409. doi: 10.1586/eri.13.21.
19. Adams M. D., Nickel G.C., Bajaksouzian S., Lavender H., Murthy A.R., Jacobs M.R., Bonomo R.A. Resistance to Colistin in *Acinetobacter baumannii* Associated with Mutations in the PmrAB Two-Component System. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Sep; 53 (9): 3628-34. doi: 10.1128/AAC.00284-09.
20. Bonomo R.A., Szabo D. Mechanisms of Multidrug Resistance in *Acinetobacter species* and *Pseudomonas aeruginosa*. Clinical Infectious Diseases. 2006; 43 (2): 49-56. doi: 10.1086/504477.
21. Cai Y., Chai D., Wang R., Liang B., Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. J Antimicrob Chemother. 2012 Jul; 67 (7): 1607-15. doi: 10.1093/jac/dks084.
22. Chiu C.H., Lee H.Y., Tseng L.Y., Chen C.L., Chia J.H., Su L.H., Liu S.Y. Mechanisms of resistance to ciprofloxacin, ampicillin/sulbactam and imipenem in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Taiwan. Int J Antimicrob Agents. 2010 Apr; 35 (4): 382-6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.12.009.
23. Gordon N.C., Wareham D.W. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and resistance. Int J Antimicrob Agents. 2010; 35 (3): 219-22.
24. Kim Y.J., Hong K.W., Wie S.H., Park Y.J., Jeong H., Kan M.W. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: diversity of resistant mechanisms and risk factors for infection. Epidemiol Infect. 2012 Jan; 140 (1): 137-45. doi: 10.1017/S0950268811000744.
25. Lee H.Y., Chen C.L., Wang S.B., Su L.H., Chen S.H., Liu S.Y., Wu T.L., Lin T.Y., Chiu C.H. Imipenem heteroresistance induced by imipenem in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanism and clinical implications. Int J Antimicrob Agents. 2011 Apr; 37 (4): 302-8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.12.015.
26. Dmitrieva N.V., Grigorievskaya Z.V., Dyakova S.A., Klyuchnikova I.A., Petukhova I.N. Therapeutic strategies against infections caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Siberian Journal of Oncology. 2012; 4: 11-19. [in Russian]

27. Falagas M.E., Bliziotis I.A., Siempos I.I. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Critical Care*. 2006; 10: 48.
28. Monaghan K. Strategic Implications of Global Health. National intelligence council Washington DC. 2008; ICA-2008-10D.
29. Poirel L., Potron A., Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Jul; 67 (7): 1597–606. doi: 10.1093/jac/dks121.
30. Guidance for Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae [cited 01.11.2016]. Available from: www.cdc.gov.
31. Poirel L., Schrenzel J., Cherkaoui A., S. Bernabeu, G. Renzi, P. Nordmann. Molecular analysis of NDM-1-producing enterobacterial isolates from Geneva, Switzerland. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Aug; 66 (8): 1730–3. doi: 10.1093/jac/dkr174.
32. Shabanova V.V., Krasnova M.V., Bozhkova S.A., Ageevets V.A., Lazareva I.V., Rukina A.N., Sidorenko S.V. The first case of detection of *Klebsiella pneumoniae* ST147 in Russia, producing NDM-1 carbapenemases in trauma and orthopedic hospital. *Traumatology and Orthopedics*. 2015; 2 (76): 90–98. [in Russian]
33. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
34. Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. American Journal of Health-System Pharmacy. 2013; 70: 195–283.
35. Snitkin E.S., Zelazny A.M., Thomas P.J., Stock F., NISC Comparative Program Group, Henderson D.K., Palmore T.N., Segre J.A. Tracking a Hospital Outbreak of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with Whole-Genome Sequencing. *Sci Transl Med*. 2012 Aug 22; 4 (148): 148ra116. doi: 10.1126/scitranslmed.3004129.
36. Kumarasamy K.K., Toleman M.A., Walsh T.R., Bagaria J., Butt F., Balakrishnan R., Chaudhary U., Doumith M., Giske C.G., Irfan S., Krishnan P., Kumar A.V., Maharjan S., Mushtaq S., Noorie T., Paterson D.L., Pearson A., Perry C., Pike R., Rao B., Ray U., Sarma J.B., Sharma M., Sheridan E., Thirunarayan M.A., Turton J., Upadhyay S., Warner M., Welfare W., Livermore D.M., Woodford N. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2010 Sep; 10(9): 597–602. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70143-2.
37. Yong D., Toleman M.A., Giske C.G., Cho H.S., Sundman K., Lee K., Walsh T.R. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla_{NDM-1}*, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 5046–54.
38. Chen Y., Lin A., Siu L.K., Koh T.H. Sequence of Closely Related Plasmids Encoding *bla* (NDM-1) in Two Unrelated *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Singapore. *PLoS One*. 2012; 7 (11): e48737. doi: 10.1371/journal.pone.0048737.
39. Kallen A., Guh A. United states centers for disease control and prevention issue updated guidance for tackling carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *Eurosurveillance*. 2012; 17 (Issue 26): 27.
40. Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Dmitrieva N.V. An outbreak of nosocomial infections caused by multiresistant (MDR) strains of *K. pneumoniae*. *Siberian Journal of Oncology*. 2014; 2: 5–8. [in Russian]

Received 7.11.16
Accepted 16.01.17

ABOUT THE AUTHORS

Grigorievskaya Zlata V., MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: zlatadoc@list.ru. SPIN-code: 4416-5191.

Petukhova Irina N., MD, DSc, Leading Research Scientist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: irinapet@list.ru. SPIN-code: 1265-2875.

Bagirova Natalia S., MD, DSc, Leading Research Scientist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: nbagirova@mail.ru. SPIN-code: 3189-8188.

Shilnikova Irina I., MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: iish54@mail.ru. SPIN-code: 9400-6222.

Tereshchenko Inna V., Research fellow, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: in.ter68@inbox.ru.

Grigorievsky Evgeny D., 5-th year student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). E-mail: mr-jake916@gmail.com.

Dmitrieva Natalia V., MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-code: 8217-2448.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-98-103

УДК: 616.37-006+616-006.38.03-056.7]-072.1-089-073.48

Для цитирования: Тавобилов М.М., Карпов А.А., Коржева И.Ю., Паклина О.В., Сетдикова Г.Р., Шабунин А.В., Бедин В.В., Бурдюков М.С. Эндоскопическая резекция соматостатиномы ампулы большого дуоденального сосочка под контролем ультразвукового исследования у больной с наследственным нейрофиброматозом. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 98–103.

For citation: Tavobilov M.M., Karpov A.A., Korzheva I.Yu., Paklina O.V., Setdikova G.R., Shabunin A.V., Bedin V.V., Burdyukov M.S. Endoscopic ultrasound-guided resection of somatostatinoma of the ampulla of the major duodenal papilla in the patient with inherited neurofibromatosis. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 98–103.

ЭНДСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ СОМАТОСТАТИНОМЫ АМПУЛЫ БОЛЬШОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСОЧКА ПОД КОНТРОЛЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНОЙ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ НЕЙРОФИБРОМАТОЗОМ

М.М. Тавобилов^{1,2}, А.А. Карпов¹, И.Ю. Коржева^{1,2}, О.В. Паклина¹,
Г.Р. Сетдикова¹, А.В. Шабунин^{1,2}, В.В. Бедин^{1,2}, М.С. Бурдюков^{1,3}

Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, г. Москва, Россия¹

125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 5. E-mail: botkintmm@yandex.ru¹

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва, Россия²

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва, Россия³
115448, г. Москва, Каширское шоссе, 24³

Аннотация

Описание клинического случая. Пациентка В., 50 лет, страдающая наследственным нейрофиброматозом 1-го типа, обратилась в ГКБ им. С.П. Боткина в связи с выявленным образованием в проекции большого дуоденального сосочка (БДС). Проведена папилэктомия с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием. **Обсуждение.** Частота встречаемости соматостатиномы составляет около 1 случая на 40 млн. человек. Сочетание нейрофиброматоза 1-го типа и соматостатиномы именно ампулы БДС исчисляется единицами. Благодаря визуализации распространения опухоли во всех слоях стенки кишки и БДС посредством эндосонографии появилась возможность выполнять радикальные эндохирургические операции. **Выводы.** Применение органосберегающих эндоскопических резекционных вмешательств у больных с сочетанием наследственного нейрофиброматоза и соматостатиномы ампулы большого дуоденального сосочка малых размеров может служить альтернативой панкреатогастродуоденальной резекции.

Ключевые слова: соматостатинома, нейрофиброматоз 1-го типа, эндоскопическая резекция, эндосонография.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются редко встречающимися новообразованиями, ежегодно выявляется 1–4 случая на каждые 100 тыс. человек [1]. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) диагностируются у больных любого возраста, но наиболее часто на пятом десятке жизни [2]. Lanhans впервые описал карциноидную опухоль тонкой кишки в 1867 году. Классификация гормонпродуцирующих опухолей двенадцатиперстной кишки (ДПК) основана на виде гормональной активности, потому как каждый из гормонов проявляется собственным клиническим синдромом. Около 70 % НЭО рас-

положены в тонкой кишке, из них 22 % – в ДПК. По классификации ВОЗ 2010 года эти опухоли относятся к группе grade 1 или 2 НЭО (или же карциноиды) и отделены от низкодифференцированных нейроэндокринных карцином grade 3. Высокодифференцированные опухоли двенадцатиперстной кишки составляют около 2,6 % от общего числа НЭО. Карциноиды двенадцатиперстной кишки (ДПК) являются, как правило, гормонально неактивными опухолями [3].

Соматостатинома – редкая опухоль, возникающая, как правило, в поджелудочной железе (ПЖ) или ДПК с частотой 1 случай на 40 млн человек.

Впервые панкреатическая соматостатинома описана Larsson в 1977 году, и начиная с этого момента появились сообщения лишь о 200 заболевших [4]. Соматостатин продуцирующие опухоли дают начало соматостатин ассоциированному ингибирующему синдрому, впервые описанному Kreijs в 1979 году [1]. Классический соматостатиновый синдром включает триаду признаков: сахарный диабет, холедохолитиаз, стеаторрею (иногда в сочетании с гипо- или ахлоргидрией) и проявляется с увеличением размера опухоли. Соматостатиномы ДПК зачастую ассоциированы с нейрофиброматозом 1-го типа (НФ 1) и крайне редко метастазируют [5].

В представленном клиническом случае дооперационный диагноз был до конца не ясен.

Пациентка В., 50 лет, страдающая наследственным нейрофиброматозом 1-го типа, обратилась в ГКБ им. С.П. Боткина в связи с выявленным образованием в проекции большого дуоденального сосочка (БДС) в ходе подготовки для планового оперативного лечения по поводу кистозного поражения яичников. По данным МРТ (рис. 1) и УЗИ брюшной полости визуализировано образование в проекции БДС, размером до 2 см, при этом отмечались признаки билиарной и панкреатической гипертензии (холедох диаметром до 17 мм, долевые печеночные протоки – до 7,5 мм, главный панкреатический проток (ГПП) в головке – до 7,5 мм, в теле – 5 мм, в хвосте – 1,5 мм). Обращало на себя внимание повышение ферментов холестаза (гамма-глутаминтрансфераза (ГГТ) – более 400 Ед/л, АСТ и АЛТ – до 130 Ед/л). Уровень опухолевых маркеров не превышал показателей нормы. По данным рентгенографии органов грудной клетки очаговых поражений легких не выявлено.

Стандартным исследованием пациентов с подозрением на НЭО является ПЭТ с ^{18}F -флюорин-флюоро-2-дезоксиглюкозой, ПЭТ с ^{68}Ga , сцинтиграфия с меченым октреотидом («Octreoscan», Октреоскан) [6], но выполнение этих исследований в наших условиях было невозможно по техническим причинам.

С учетом наличия признаков объемного образования БДС было решено выполнить дуоденоскопию (рис. 2), эндо-УЗИ с тонкоигольной биопсией. По данным эндо-УЗИ (рис. 3), в ампуле БДС определялось объемное образование размером до 20 мм, стенка ампулы БДС толщиной до 5 мм, отмечалось нарушение дифференцировки слоев. Объемное образование инфильтрировало слизистый и подслизистый слои, мышечный слой был свободен от опухолевых масс. Холедох расширен до 17 мм. ГПП диаметром 7,5–5,0–1,5 мм соответственно.

Большая обсуждена на консилиуме, после чего было решено выполнить эндоскопическую папилэктомию под контролем эндо-УЗИ, с симультанным стентированием Вирсунгова протока и холедоха с целью предупреждения развития

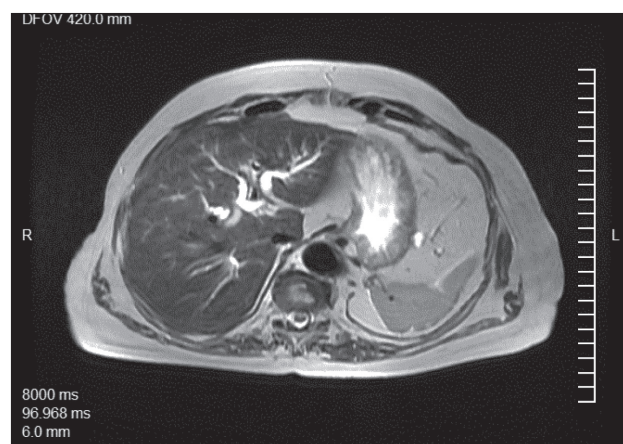


Рис. 1. МРТ брюшной полости (билиарная гипертензия)

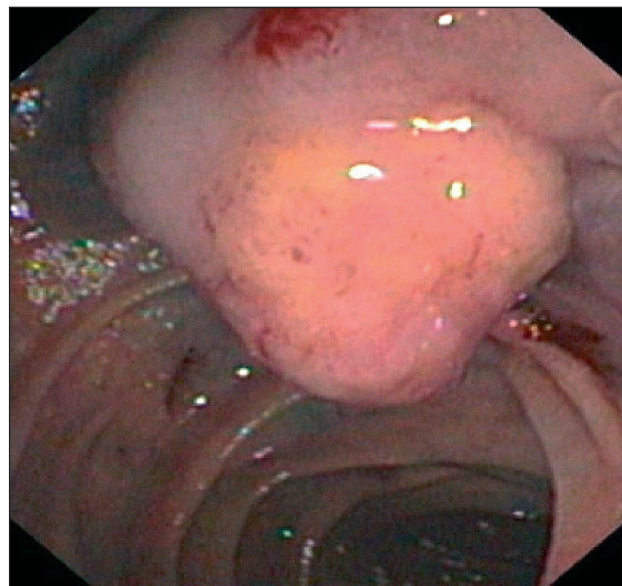


Рис. 2. Видеодуоденоскопия. Новообразование БДС

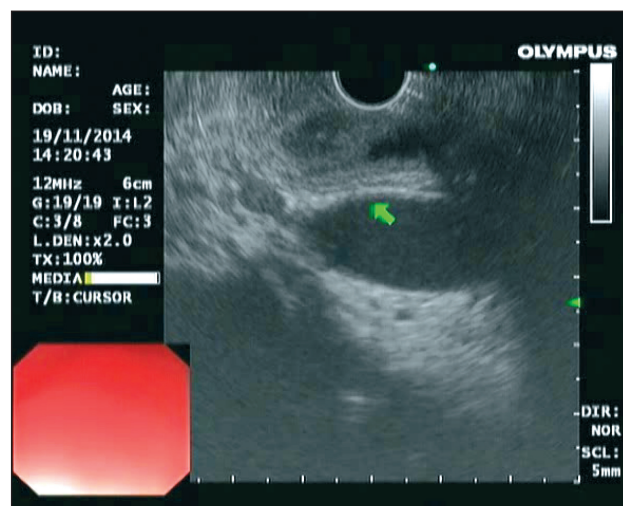


Рис. 3. Эндосонография. Новообразование БДС

острого панкреатита и стеноза терминального отдела холедоха. В послеоперационном периоде осложнений не отмечено.

При микроскопическом исследовании опухоль представляла собой разрастания тубуло-железистых структур в слизистом, подслизистом и мышечном слоях. Опухолевый рост имел диффузный характер, без тенденции к формированию узла (рис. 4). Опухолевые клетки с мелкозернистой эозинофильной цитоплазмой и центрально-расположенным округлым ядром, с равномерно распределенным хроматином в виде «соль и перец». Строма опухоли коллагеновая с псаммомными тельцами (рис. 5). Митотическая активность низкая, одна фигура митоза в 10 ПЗ. В крае резекции опухолевого роста нет (R0). При иммуногистохимическом исследовании отмечалась диффузная положительная реакция с синаптофизин (рис. 6), хромогранин А, соматостатином (рис. 7) и отрицательная реакция с инсулином, глюкагоном, гастрин, серотонином. Индекс мечения с Ki67 не

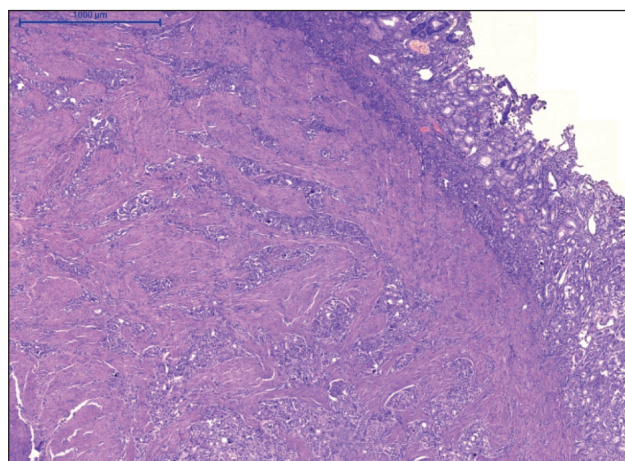


Рис. 4. Микрофото. Разрастания тубуло-железистых структур в слизистом, подслизистом и мышечном слоях стенки ДПК, без формирования опухолевого узла. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

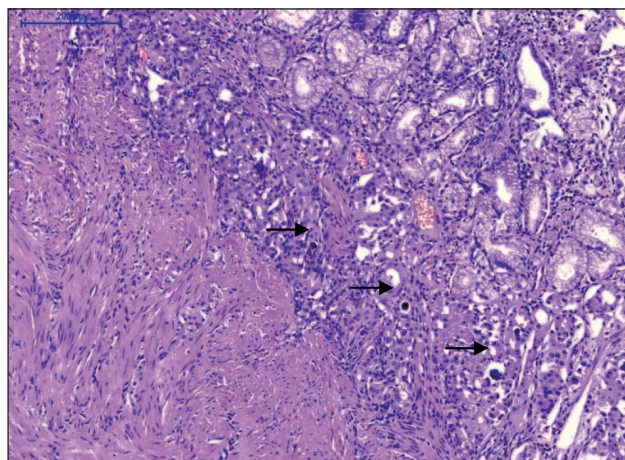


Рис. 5. Микрофото. Псаммомные тельца, обозначены стрелкой. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

превышал 2 %. Гистологическое заключение: высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (grade 1) ампулярной области, функциональный тип (соматостатинома). Опухоль инфильтрирует слизистый, подслизистый и мышечный слой, размером 1,5 см (pT₂). В крае резекции опухолевого роста нет (R0).

Через две недели после оперативного вмешательства пациентке была выполнена контрольная дуоденоскопия с щипковой биопсией. При осмотре поверхности резекции визуализирован эпителизирующийся язвенный дефект, стенты из холедоха и ГПП удалены. При повторном гистологическом исследовании в крае резекции опухолевых клеток не обнаружено.

Обсуждение

Как правило, карциноиды ДПК в большинстве своем представляют собой НЭО низкой степени злокачественности [7]. Термин «нейроэндокринные» основывается на схожей с нервными клетками экспрессии этими опухолевыми клетками специфических белков (синаптофизин, нейроспецифическая енолаза, хромогранин А). Эти опухоли берут свое начало из энтерохромаффинных клеток желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). ЖКТ содержит до 14 различных типов эндокринных клеток, включая энтерохромаффинные клетки, которые и ассоциируются с карциноидными опухолями. Как правило, карциноидные опухоли ДПК – это нефункционирующие, единичные, хорошо дифференцированные и медленно растущие образования. До 22 % НЭО тонкой кишки представлены образованиями начальных отделов ДПК. Эндоскопически на ранних стадиях они представляют собой полиповидные разрастания. Клинически могут проявлять себя болевым синдромом, тошнотой, рвотой, кровотечениями. Большинство пациентов не имеют отдаленных метастазов. Для соматостатиномы ДПК соматостатин-ассоциированный синдром может присутствовать только при образованиях более 4 см [8, 9].

Соматостатин – циклический тетрапептид, секретируемый гипоталамусом, корой головного мозга, спинным мозгом, вагусом, D-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, желудком, ДПК и тонкой кишкой. Соматостатиномы составляют менее 1 % от всех опухолей ЖКТ [10]. Зачастую, соматостатинома сопутствует наследственным заболеваниям: НФ 1, множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, синдрому Гиппель – Линдау и проявляется наличием объемного образования в поджелудочной железе (70 %) и только в 3 % случаев вовлекает ампулу Фатерова соска [11].

Частота встречаемости соматостатиномы составляет около 1 случая на 40 млн человек с медианой возраста возникновения около 50 лет. НФ 1-го типа, известный также как болезнь фон Реклин-

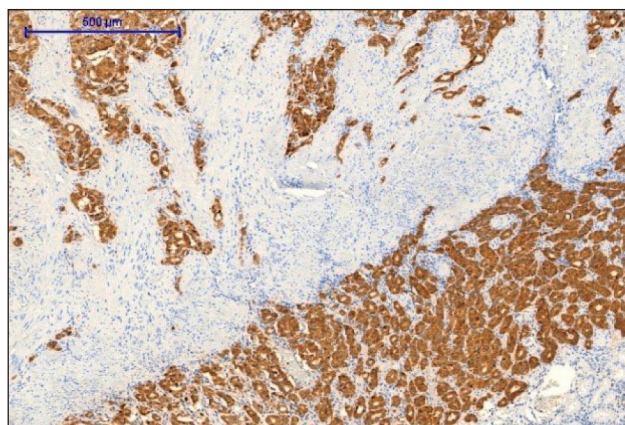


Рис. 6. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование. Выраженная диффузная реакция с синаптофизинном, $\times 200$

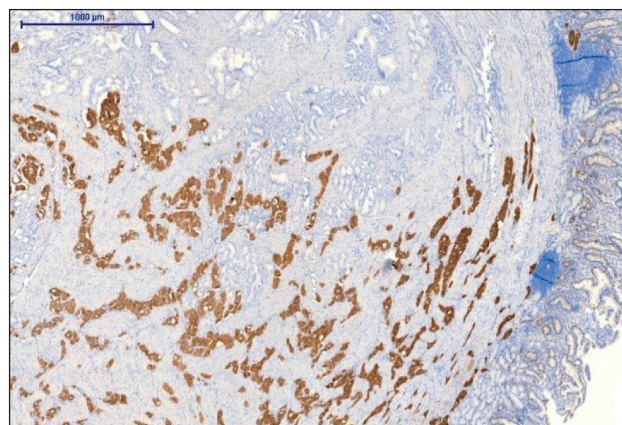


Рис. 7. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование. Выраженная диффузная реакция с соматостатином, $\times 100$

гаузена, – аутосомно-доминантное заболевание с частотой около 1 на 3 000 рождающихся. Периапулярные нейрофибромы и НЭО сопутствуют этому заболеванию. При этом число пациентов с сочетанием НФ 1 и соматостатиномой именно ампулы БДС исчисляется единицами [12].

За последние 35 лет, благодаря новым визуализационным возможностям, совершенствованию лабораторной диагностики, а также техники выполнения эндоскопических исследований рост выявляемости НЭО составил до 500 %. При этом 5-летняя выживаемость больных с НЭО выросла на 20 %, с соматостатиномами – на 60 %, продолжительность жизни больных без метастазов в печень и лимфоузлы – на 100 % [2]. При использовании современной эндоскопической техники выявляются НЭО небольшого размера. Наиболее точным диагностическим методом является эндо-УЗИ, который позволяет выявить вовлечение слоев стенки ДПК [13].

Пока нет единой хирургической тактики, касающейся лечения НЭО. В литературе описаны единичные случаи, когда больные с сочетанием НФ 1 и соматостатиномой ДПК были прооперированы в объеме панкреатогастродуодальной резекции (ПГДР), но с учетом особенности патоморфологии,

отсутствия большого числа клинических наблюдений эти опухоли, по всей видимости, могут быть удалены с помощью различных хирургических вмешательств. Как правило, резекция опухоли и регионарных лимфатических узлов рекомендуется при образованиях более двух сантиметров. В отношении образований до 2 см, особенно в случае высокодифференцированного гистотипа, без гормональной активности – единого мнения экспертов нет. Как известно, опухоли периапулярной зоны считаются крайне злокачественными, и, как правило, ПГДР является единственной возможной хирургической процедурой.

Благодаря возможности визуализации распространения опухоли во всех слоях стенки кишки и БДС посредством эндосонографии появилась возможность выполнять радикальные эндохирургические операции. В представленном случае применение резекционного вмешательства в периапулярной зоне под контролем эндо-УЗИ, дополненного профилактическим стентированием Вирсунгова протока и холедоха, а также гистологическим исследованием краев резекции, позволило избежать вмешательства в объеме ПГДР и сопутствующих ему осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Krejs G.J., Orci L., Conlon J.M., Ravazzola M., Davis G.R., Raskin P., Collins S.M., McCarthy D.M., Baetens D., Rubenstein A., Aldor T.A., Unger R.H. Somatostatinoma syndrome. Biochemical, morphologic and clinical features. *N Engl J Med.* 1979 Aug 9; 301 (6): 285–92.
2. Oller B., Haetta H.H., Lorenzo-Zúñiga V., Julián J.F., de Vega V.M., Fernández-Llamazares J., Boix J. Double somatostatinoma and double papillectomy in a patient with type 1 neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease) *Endoscopy.* 2012; 44 Suppl 2 UCTN: E344-5. doi: 10.1055/s-0032-1309912.
3. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO Classification of Tumor of the Digestive System. Lyon, IARC Press. 2010; 417 p.
4. Williamson J.M., Thorn C.C., Spalding D., Williamson R.C. Pancreatic and peripancreatic somatostatinomas. *Ann R Coll Surg Engl.* 2011 Jul; 93 (5): 356–60. doi: 10.1308/003588411X582681.
5. Bhandari R., Riddiough G., Lokan J., Weinberg L., Efthymiou M., Nikfarjam M. Somatostatinoma of the minor papilla treated by local excision in a patient with neurofibromatosis type 1. *JOP.* 2015 Jan 31; 16 (1): 81–4. doi: 10.6092/1590-8577/2906.
6. Falconi M., Bartsch D.K., Eriksson B., Klöppel G., Lopes J.M., O'Connor J.M., Salazar R., Taal B.G., Vulliamme M.P., O'Toole D.; Barce-

lona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology.* 2012; 95 (2): 120–34. doi: 10.1159/000335587.

7. Jensen R.T., Rindi G., Arnold R., Lopes J.M., Brandt M.L., Bechtel W.O., Christ E., Taal B.G., Knigge U., Ahlman H., Kwekkeboom D.J., O'Toole D.; Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas). *Neuroendocrinology.* 2006; 84 (3): 165–72. doi: 10.1159/000098008.

8. Cappelli C., Agosti B., Braga M., Cumetti D., Gandossi E., Rizzoni D., Agabiti Rosei E. Von Recklinghausen's neurofibromatosis associated with duodenal somatostatinoma. A case report and review of the literature. *Minerva Endocrinol.* 2004 Mar; 29 (1): 19–24.

9. Deschamps L., Dokmak S., Guedj N., Ruszniewski P., Sauvanet A., Couvelard A. Mixed endocrine somatostatinoma of the ampulla of Vater associated with a neurofibromatosis type 1: a case report and review of the literature. *JOP.* 2010 Jan 8; 11 (1): 64–8.

10. Anlauf M., Garbrecht N., Bauersfeld J., Schmitt A., Henopp T., Komminoth P., Heitz P.U., Perren A., Klöppel G. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch.* 2007 Aug; 451 Suppl 1: S29–38. doi: 10.1007/s00428-007-0450-3.

11. Fendrich V, Ramaswamy A, Slater E.P., Bartsch D.K. Duodenal somatostatinoma associated with Von Recklinghausen's disease. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2004; 11 (6): 417–21. doi: 10.1007/s00534-004-0918-3.

12. Bettini R., Falconi M., Crippa S., Capelli P., Boninsegna L., Pederzoli P. Ampullary somatostatinomas and jejunal gastrointestinal stromal tumor in a patient with Von Recklinghausen's disease. World J Gastroenterol. 2007 May 21; 13 (19): 2761–3.

13. Barresi L., Tarantino I., Ligresti D., Liotta R., Curcio G., Granata A., Marrone G., Traina M. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration diagnosis of mixed endocrine somatostatinoma of the minor papilla in von Recklinghausen disease. Endoscopy. 2014; 46 Suppl 1 UCTN: E664-5. doi: 10.1055/s-0034-1390868.

Поступила 22.11.16
Принята в печать 16.01.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тавобиллов Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина (Москва, Россия). E-mail: botkintmm@yandex.ru. SPIN-код: 9554-5553.

Карпов Алексей Андреевич, врач-хирург отделения хирургии печени и поджелудочной железы, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина (Москва, Россия). SPIN-код: 9877-4166.

Коржева Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндоскопии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; заведующая эндоскопическим отделением, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина (Москва, Россия).

Паклина Оксана Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина (Москва, Россия). SPIN-код: 4575-9762.

Сетдикова Галия Равиловна, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина (Москва, Россия). SPIN-код: 6551-0854.

Шабунин Алексей Васильевич, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; главный врач, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина (Москва, Россия). SPIN-код: 8917-7732.

Бедин Владимир Владимирович, доцент кафедры хирургии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования РМАПО; заместитель главного врача по хирургии, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина (Москва, Россия).

Бурдюков Михаил Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндоскопии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; старший научный сотрудник эндоскопического отделения, РОНЦ им. Н.Н. Блохина (Москва, Россия).

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ENDOSCOPIC ULTRASOUND-GUIDED RESECTION OF SOMATOSTATINOMA OF THE AMPULLA OF THE MAJOR DUODENAL PAPILLA IN THE PATIENT WITH INHERITED NEUROFIBROMATOSIS

M.M. Tavobilov^{1,2}, A.A. Karpov¹, I.Yu. Korzheva^{1,2}, O.V. Paklina¹, G.R. Setdikova¹, A.V. Shabunin^{1,2}, V.V. Bedin^{1,2}, M.S. Burdyukov^{1,3}

S.P. Botkin Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia¹

5, 2-nd Botkinsky Proezd, 125284-Moscow, Russia. E-mail: botkintmm@yandex.ru¹

Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow, Russia²

2/1, Barrikadnaya Street, 125993-Moscow, Russia²

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia³

24, Kashirskoe Shosse, 115448-Moscow, Russia³

Abstract

Case report. We present the case of a 50-year-old female patient with inherited type 1 neurofibromatosis, who was found to have a tumor in the major duodenal papilla. She underwent endoscopic ultrasound-guided resection of the major duodenal papilla with subsequent histological and immunohistochemical examination.

Discussion. Somatostatinomas are rare neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract with an annual incidence of 1 case per 40 million people. The combination of type 1 neurofibromatosis and somatostatinoma of the ampulla of the major duodenal papilla occurs extremely rarely. Endoscopic ultrasound provides visualization of tumor spread in all layers of the intestinal wall and in the major duodenal papilla, thus giving opportunity to perform radical surgery by minimally invasive method. **Conclusions.** Minimally invasive endoscopic surgery

in patients with a combination of type 1 neurofibromatosis and somatostatinoma is a good alternative to pancreatic resection in this rare category of patients. Further follow-up studies are needed.

Key words: somatostatinoma, type 1 neurofibromatosis, endoscopic resection, EUS.

REFERENCES

1. Krejs G.J., Orci L., Conlon J.M., Ravazzola M., Davis G.R., Raskin P., Collins S.M., McCarthy D.M., Baetens D., Rubenstein A., Aldor T.A., Unger R.H. Somatostatinoma syndrome. Biochemical, morphologic and clinical features. *N Engl J Med.* 1979 Aug 9; 301 (6): 285–92.
2. Oller B., Haetta H.H., Lorenzo-Zúñiga V., Julián J.F., de Vega V.M., Fernández-Llamazares J., Boix J. Double somatostatinoma and double papillectomy in a patient with type 1 neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease) *Endoscopy.* 2012; 44 Suppl 2 UCTN: E344–5. doi: 10.1055/s-0032-1309912.
3. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO Classification of Tumor of the Digestive System. Lyon, IARC Press. 2010; 417 p.
4. Williamson J.M., Thorn C.C., Spalding D., Williamson R.C. Pancreatic and peripancreatic somatostatinomas. *Ann R Coll Surg Engl.* 2011 Jul; 93 (5): 356–60. doi: 10.1308/003588411X582681.
5. Bhandari R., Riddiough G., Lokan J., Weinberg L., Efthymiou M., Nikfarjam M. Somatostatinoma of the minor papilla treated by local excision in a patient with neurofibromatosis type 1. *JOP.* 2015 Jan 31; 16 (1): 81–4. doi: 10.6092/1590-8577/2906.
6. Falconi M., Bartsch D.K., Eriksson B., Klöppel G., Lopes J.M., O'Connor J.M., Salazar R., Taal B.G., Vullierme M.P., O'Toole D.; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology.* 2012; 95 (2): 120–34. doi: 10.1159/000335587.
7. Jensen R.T., Rindi G., Arnold R., Lopes J.M., Brandi M.L., Bechstein W.O., Christ E., Taal B.G., Knigge U., Ahlman H., Kwekkeboom D.J., O'Toole D.; Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas). *Neuroendocrinology.* 2006; 84 (3): 165–72. doi: 10.1159/000098008.
8. Cappelli C., Agosti B., Braga M., Cumetti D., Gandossi E., Rizzoni D., Agabiti Rosei E. Von Recklinghausen's neurofibromatosis associated with duodenal somatostatinoma. A case report and review of the literature. *Minerva Endocrinol.* 2004 Mar; 29 (1): 19–24.
9. Deschamps L., Dokmak S., Guedj N., Ruzniewski P., Sauvanet A., Couvelard A. Mixed endocrine somatostatinoma of the ampulla of Vater associated with a neurofibromatosis type 1: a case report and review of the literature. *JOP.* 2010 Jan 8; 11 (1): 64–8.
10. Anlauf M., Garbrecht N., Bauersfeld J., Schmitt A., Henopp T., Komminoth P., Heitz P.U., Perren A., Klöppel G. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch.* 2007 Aug; 451 Suppl 1: S29–38. doi: 10.1007/s00428-007-0450-3.
11. Fendrich V., Ramaswamy A., Slater E.P., Bartsch D.K. Duodenal somatostatinoma associated with Von Recklinghausen's disease. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2004; 11 (6): 417–21. doi: 10.1007/s00534-004-0918-3.
12. Bettini R., Falconi M., Crippa S., Capelli P., Boninsegna L., Pederzoli P. Ampullary somatostatinomas and jejunal gastrointestinal stromal tumor in a patient with Von Recklinghausen's disease. *World J Gastroenterol.* 2007 May 21; 13 (19): 2761–3.
13. Barresi L., Tarantino I., Ligresti D., Liotta R., Curcio G., Granata A., Marrone G., Traina M. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration diagnosis of mixed endocrine somatostatinoma of the minor papilla in von Recklinghausen disease. *Endoscopy.* 2014; 46 Suppl 1 UCTN: E664–5. doi: 10.1055/s-0034-1390868.

Received 22.11.16
Accepted 16.01.17

ABOUT THE AUTHORS

Tavobilov Mihail M., MD, PhD, Associate Professor, Surgery Department, Russian Medical Academy for Postgraduate Education; Head of Surgery Department, Botkin Hospital (Moscow Russia). E-mail: botkintmm@yandex.ru. SPIN-code: 9554-5553.

Karpov Alexey A., MD, Surgeon, Surgery Department, Botkin Hospital (Moscow Russia). SPIN-code: 9877-4166.

Korzhewa Irina Yu., MD, DSc, Professor, Endoscopy Department, Russian Medical Academy for Postgraduate Education; Head of Endoscopy Department, Botkin Hospital (Moscow Russia).

Paklina Oxana V., MD, DSc, Head of the Pathology Department, Botkin Hospital (Moscow Russia). SPIN-code: 4575-9762.

Setdikova Galia R., MD, PhD, Department of Pathology, Botkin Hospital (Moscow Russia). SPIN-code: 6551-0854.

Shabunin A.V., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of the Surgery, Russian Medical Academy for Postgraduate Education; Chief Physician, Botkin Municipal Hospital (Moscow Russia). SPIN-code: 8917-7732.

Bedin Vladimir V., MD, PhD, Associate Professor, Surgery Department, Russian Medical Academy for Postgraduate Education; Head of the Surgery Department, Botkin Municipal Hospital (Moscow Russia).

Burdukov Mihail S., MD, PhD, Associate Professor, Endoscopy Department, Russian Medical Academy for Postgraduate Education; Senior Researcher, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow Russia).

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Субботин А.С., Важенин А.В., Афанасьева Н.Г. ПЭТ-КТ картина диссеминации доброкачественной лейомиомы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 104–108
For citation: Subbotin A.S., Vazhenin A.V., Afanasjeva N.G. PET-CT finding of benign metastasizing leiomyoma. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 104–108.

ПЭТ-КТ КАРТИНА ДИССЕМИНАЦИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ЛЕЙОМИОМЫ

А.С. Субботин, А.В. Важенин, Н.Г. Афанасьева

ГБУЗ «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск, Россия
454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42, e-mail: petcenter74@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Способность к метастазированию считается одним из ключевых признаков злокачественных опухолей. Однако в литературе описана возможность диссеминации гистологически верифицированных доброкачественных опухолей – лейомиом матки. Диагностика метастазирующей лейомиомы является сложной задачей из-за исключительной редкости данной патологии, в то же время выявление доброкачественности процесса определяет тактику лечения, которая существенно отличается от подходов к терапии злокачественных новообразований. **Описание клинического случая.** Приводим наблюдение редкого случая диссеминации лейомиомы. У пациентки 72 лет имелись признаки, типичные для злокачественного образования яичников: узловые образования брюшной полости, асцит, метастаз в тело поясничного позвонка, высокий уровень СА-125. По данным ПЭТ-КТ в мягкотканном образовании, разрушающем тело поясничного позвонка, и крупнейшем образовании брюшной полости имелось повышение метаболической активности, типичное для злокачественных опухолей. Однако гистологическое и иммуногистохимическое исследования подтвердили диссеминацию доброкачественной опухоли. **Заключение.** Наличие признаков, свидетельствующих о наличии злокачественного новообразования, таких как отдаленные метастазы и высокий уровень онкомаркера СА-125, повышенная метаболическая активность по данным ПЭТ в редких случаях может наблюдаться при доброкачественных опухолях.

Ключевые слова: лейомиома, диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз, ПЭТ-КТ.

Метастазирование считается типичной чертой злокачественных образований. Тем не менее в литературе описаны случаи метастазирования гистологически подтвержденных доброкачественных образований. Одним из наиболее трудных в диагностическом плане случаев можно считать диссеминацию доброкачественной лейомиомы. Данная патология является исключительно редкой, в литературе описаны не более 150 подобных случаев [1, 2]. Варианты доброкачественной метастазирующей лейомиомы довольно многочисленны, включают в себя легочный лейомиоматоз, перитонеальный лейомиоматоз, забрюшинную лейомиому, интравенозную лейомиому и ряд других [3]. Доброкачественная метастазирующая лейомиома способна формировать вторичные очаги опухолевого роста в легких, лимфатических узлах, сердце, костях черепа, позвоночнике, коже, забрюшинном пространстве, головном мозге [1, 4, 5].

Доброкачественная метастазирующая лейомиома встречается чаще у женщин репродуктивного возраста, в среднем 35–55 лет [1, 3]. Однако описаны единичные случаи перитонеального лейомиоматоза у женщин в постменопаузальном периоде и у мужчин [6]. Перитонеальный лейомиоматоз харак-

теризуется появлением на поверхности брюшины множественных узелковых образований, гистологически соответствующих лейомиоме [3, 7].

Этиология и патогенез перитонеального лейомиоматоза до конца не выяснены. Триггерным фактором может являться беременность или длительный прием гормональных контрацептивов [3, 6]. Некоторые авторы полагают, что характерной особенностью анамнеза при наличии метастазов лейомиомы является удаление матки, произведенное в сроки от одного месяца до нескольких лет до обнаружения метастазов лейомиомы [4, 5, 8]. Существует несколько гипотез, объясняющих способность лейомиомы метастазировать. Согласно одной из них, в первичной лейомиоме, располагающейся в матке, имеется небольшой очаг малигнизации, соответствующий лейомиосаркоме высокой степени дифференцировки, которая вследствие своих малых размеров и низкой степени клеточной атипии может быть не распознана при морфологическом исследовании удаленной опухоли [1, 8]. По другой гипотезе воздействие половых гормонов индуцирует дифференцировку субмезотелиальных стволовых мезенхимальных клеток брюшины по пути формирования гладкомышечных

клеток, фибробластов и децидуальных клеток [2, 3, 7]. Также диссеминация лейомиомы может быть вызвана попаданием опухолевых клеток в кровоток в процессе гистерэктомии [4]. Однако данные гипотезы до сих пор не подтверждены.

Диагноз доброкачественной метастазирующей лейомиомы устанавливается после тщательного пересмотра большого количества микропрепаратов удаленной лейомиомы матки для исключения наличия мелких очагов лейомиосаркомы, иммуногистохимического исследования препарата [1]. Описано низкое накопление фтордезоксиглюкозы по данным ПЭТ-КТ во вторичных очагах лейомиомы, расположенных в легочной паренхиме, что считается дифференциально-диагностическим критерием при подозрении на рак легкого. Однако при этом в части очагов может наблюдаться повышение метаболической активности, что заставляет подозревать наличие лейомиосаркомы [9].

Применяется хирургическое лечение: экстирпация матки с придатками, если не была выполнена до обнаружения вторичных лейомиом, также следует удалить все опухолевые узлы, если это возможно. В литературе имеются указания на эффективность применения гормональных препаратов, таких как прогестагены, аналоги лютеинизирующего гормона, тамоксифен. Описано уменьшение опухолевых узлов на фоне беременности, менопаузы и спонтанное, без каких-либо явных причин. Рецидивирование после лечения довольно типично [1, 3, 6, 7].

Описание клинического наблюдения

Пациентка 72 лет, в течение 3 мес стала отмечать увеличение в размерах живота. При обследовании по месту жительства выявлена гигантская опухоль брюшной полости, лабораторные исследования показали увеличение уровня СА-125 до 414 ЕД/мл. При МСКТ брюшной полости определялась гигантская опухоль, размерами 27×28 см, бугристая, неоднородная (распад?), вероятно, распространяется из малого таза, интимно прилежит к телу матки, передней брюшной стенке.

Больной была выполнена операция в объеме экстирпации матки с придатками, оментэктомии. В процессе операции было эвакуировано около 1 л асцитической жидкости, обнаружена гигантская бугристая опухоль, исходящая из дна матки, врастающая в брыжейку тонкой кишки и имеющая большое количество крупных сосудов. Узловые образования, обнаруженные на поверхности париетальной брюшины и большого сальника, также были иссечены.

Гистологическое заключение: веретеновидноклеточная опухоль тела матки, диаметром 30 см, аналогичного строения узлы в брюшине и большом сальнике, диаметром до 1 см. Дифференциальная диагностика между лейомиомой и саркомой. Проведено иммуногистохимическое исследование,

заключение: гистологическая картина и иммунофенотип соответствуют диссеминированному перитонеальному лейомиоматозу.

На момент выписки уровень СА-125 составил 954 ЕД/мл. Уровни СА 15-3, СА 19-9, РЭА – в пределах нормы.

Через 2 мес после операции пациентку стали беспокоить боли в пояснице. Уровень СА-125 в крови – более 3000 ЕД/мл. При контрольном МСКТ исследовании брюшной полости был выявлен патологический перелом тела 2-го поясничного позвонка с мягкотканым компонентом, распространяющимся в позвоночный канал, инвазией в левую поясничную мышцу, а также узловые образования брыжейки, которые были расценены как вторичное поражение. Заключение по данным остеосцинтиграфии: очаговое поражение L_{II}.

С целью поиска возможного неизвестного первичного опухолевого очага пациентке было проведено ПЭТ-КТ исследование с 18-фтордезоксиглюкозой, при котором в брюшной полости выявлены множественные узловые образования округлой формы с ровными четкими контурами, активно накапливающие рентгеноконтрастное вещество, размерами от 4 до 22 мм (рис. 1).

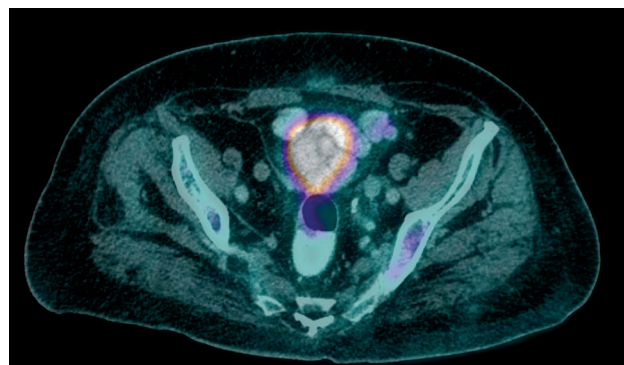


Рис. 1. ПЭТ-КТ скан в аксиальной проекции на уровне малого таза. Многочисленные метаболчески неактивные образования правильной округлой формы

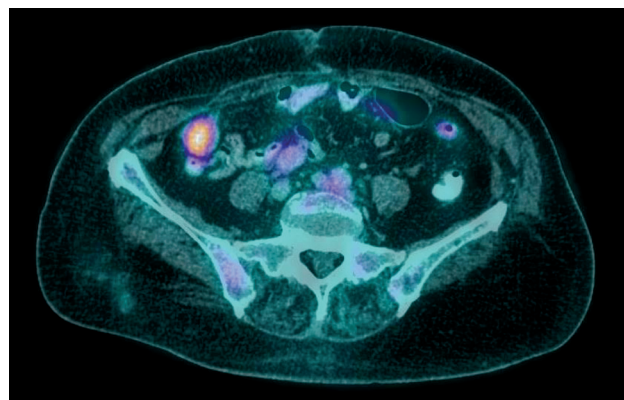


Рис. 2. ПЭТ-КТ скан в аксиальной проекции на уровне брюшной полости. В проекции правого латерального канала визуализируется метаболчески активное образование (SUVmax=5,9), по структуре аналогичное более мелким образованиям малого таза

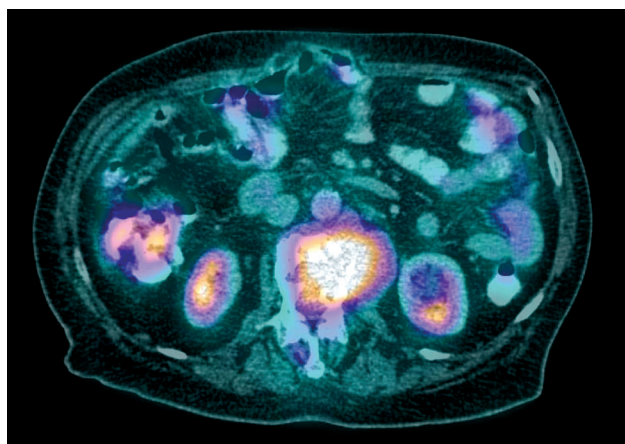


Рис. 3. ПЭТ-КТ скан в аксиальной проекции на уровне L11. Определяется деструкция правой половины тела L11 с распространением мягкотканного компонента в спинномозговой канал и на правую поясничную мышцу. В проекции мягкотканного компонента определяется высокая метаболическая активность ($SUV_{max}=10,6$)

В проекции крупнейшего образования определялась повышенная метаболическая активность ($SUV_{max}=5,9$) (рис. 2). Аналогичное образование размерами 10 мм без признаков повышения метаболической активности было обнаружено в мягких тканях передней брюшной стенки левой подвздошной области. Тело L_{11} частично разрушено мягкотканым образованием, высота тела указанного позвонка снижена наполовину. Мягкотканый компонент имел размеры 54×30 мм, активно накапливал рентгеноконтрастное вещество (характеристики контрастного усиления во все фазы соответствовали образованиям в брюшной полости), распространялся на левую поясничную мышцу, через позвоночное отверстие с левой стороны – в спинномозговой канал, практически полностью занимая его просвет на протяжении 20 мм. Кроме того, мягкотканый компонент прилежал к задней стенке брюшного отдела аорты на указанном уровне, границы между ними на небольшом протяжении прослеживались нечетко. В проекции данного образования определялась высокая метаболическая активность ($SUV_{max}=10,6$) (рис. 3). Заключение: метаболически активное образование, разрушающее тело L_{11} , распространяющееся в спинномозговой канал, имеются признаки инвазии в ткани левой поясничной мышцы, нельзя исключить инвазию в брюшную аорту. Метаболически активные и неактивные образования брюшной полости и передней брюшной стенки (вторичной природы).

Обсуждение. Доброкачественная метастазирующая лейомиома является исключительно редкой патологией. В литературе описана возможность диссеминации лейомиомы в легкие, брюшную полость, забрюшинное пространство, кожу, кости,

сердце и другие локализации. Имеющиеся в настоящее время теории, объясняющие способность доброкачественной опухоли к метастазированию, не могут считаться исчерпывающими. Так, в случае, если в узле, гистологически соответствующем лейомиоме, имеется микроскопический фокус лейомиосаркомы, которая метастазирует, во вторичных очагах должна гистологически определяться исключительно лейомиосаркома, однако метастазы лейомиомы гистологически идентичны первичной опухоли. Гормональная теория развития субмезотелиальных стволовых клеток брюшины может объяснить развитие перитонеального лейомиоматоза, однако метастатическое поражение других локализаций не может быть обусловлено гормональной стимуляцией. Попадание клеток лейомиомы в кровоток во время гистерэктомии, обуславливающее диссеминацию, также не может считаться основной гипотезой, поскольку метастазирование может происходить до хирургического вмешательства.

В приведенном случае привлекает внимание высокий уровень маркера СА-125 с тенденцией к быстрому увеличению в динамике, наличие узловых образований в брюшной полости, что воспринимается как канцероматоз брюшной полости при раке яичников. Метастатическое поражение тела позвонка также типично для злокачественного образования. Кроме того, во время хирургического вмешательства у пациентки было эвакуировано существенное количество асцитической жидкости. В мягкотканном компоненте образования, разрушающего тело позвонка, и крупнейшего образования брюшной полости определялось повышение метаболической активности, что является патогномоничным признаком злокачественного процесса. Однако гистологическое и иммуногистохимическое исследования подтверждают диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз.

Разграничение канцероматоза брюшной полости, метастазов злокачественной опухоли и диссеминированного перитонеального лейомиоматоза, метастазов лейомиомы имеет важное практическое значение. Несмотря на отсутствие утвержденных схем лечения диссеминированных форм лейомиомы, описанные в литературе методы лечения существенно отличаются от подходов к терапии диссеминированных злокачественных образований.

Таким образом, наличие узловых образований брюшной полости, метастатических образований в легких, костях и других органах-мишенях, наличие асцита, высокий уровень СА-125, повышение метаболической активности в некоторых вторичных образованиях по данным ПЭТ-КТ в редких случаях может быть обусловлено диссеминацией доброкачественной опухоли – лейомиомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rakhshani N., Hormazdi M., Abolhasani M., Shahzadi M. Benign Metastasizing Leiomyoma of the Uterus. Arch Iran Med. 2007 Jan; 10 (1): 97–9. doi: 07101/AIM.0021.
2. Sreedevi J., Narayan R., Mishra M., Mohanty R. Leiomyomatosis Peritonealis Disseminata Mimics As A Metastatic Carcinoma: A Diagnostic Dilemma in Pregnancy. Ind J Appl Res. 2016; 6 (4): 98–100.
3. Смирнова Г.Ф., Кириченко А.Д., Фетисова Т.И., Лопатин О.Л., Вержбицкая Н.Е., Егоров А.А. Редкий случай диссеминированного перитонеального лейомиоматоза. Сибирский онкологический журнал. 2010; 1: 85–87.
4. Del Real-Romo Z.J., Montero-Cantú C., Villegas-Cabello O., Díaz-Elizondo J.A., Reyes-Salas D., Palomo-Hoíl R., Peralta-Castillo G., Martínez-Sánchez D., Flores-Villalba E. Incidental Benign Metastasizing Leiomyoma in a Patient with Bone Sarcoma: A Case Report. Case Rep Surg. 2014; 2014: 439061. doi: 10.1155/2014/439061.
5. Lim S.Y., Park J.C., Bae J.G., Kim J.I., Rhee J.H. Pulmonary and retroperitoneal benign metastasizing leiomyoma. Clin Exp Reprod Med. 2011 Sep; 38 (3): 174–7. doi: 10.5653/cepm.2011.38.3.174.
6. Acar M., Tatli S., Silverman S.G. Leiomyomatosis Peritonealis Disseminata: MRI Features Before and After Treatment with GnRH Agonist. Eur J Gen Med. 2013; 10 (4): 232–235.
7. Carvalho F.M., Carvalho J.P., Pereira R.M., Ceccato B.P. Jr., Lacordia R., Baracat E.C. Leiomyomatosis Peritonealis Disseminata Associated with Endometriosis and Multiple Uterus-Like Mass: Report of Two Cases. Clin Med Insights Case Rep. 2012; 5: 63–8. doi: 10.4137/CCRep.S9530.
8. Esteban J.M., Allen W.M., Schaerf R.H. Benign Metastasizing Leiomyoma of the Uterus. Histologic and Immunohistochemical Characterization of Primary and Metastatic Lesions. Arch Pathol Lab Med. 1999 Oct; 123 (10): 960–2. doi: 10.1043/0003-9985- (1999)123<0960:BMLTU>2.0.CO;2.
9. Ponea A.M., Marak C.P., Goraya H., Guddati A.K. Benign Metastatic Leiomyoma Presenting as a Hemothorax. Case Rep Oncol Med. 2013; 2013: 504589. doi: 10.1155/2013/504589.

Поступила 26.08.16

Принята в печать 30.10.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Субботин Алексей Сергеевич, врач-рентгенолог отделения радионуклидной диагностики, Челябинский окружной клинический онкологический диспансер; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и терапии, Южно-Уральский медицинский университет (г. Челябинск, Россия). E-mail: acsubbotin@yandex.ru.

Важенин Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, главный врач Челябинского окружного клинического онкологического диспансера; заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и терапии, Южно-Уральский медицинский университет (г. Челябинск, Россия). E-mail: rochel@mail.ru. SPIN-код: 1350-9411.

Афанасьева Надежда Геннадьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением радионуклидной диагностики, Челябинский окружной клинический онкологический диспансер; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и терапии, Южно-Уральский медицинский университет (г. Челябинск, Россия). E-mail: afanas_ng@mail.ru.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

PET-CT FINDING OF BENIGN METASTASIZING LEIOMYOMA

A.S. Subbotin, A.V. Vazhenin, N.G. Afanasyeva

Chelyabinsk State Regional Oncological Hospital, Chelyabinsk
42, Blyukher st., 454087-Chelyabinsk, Russia, e-mail: petcenter74@mail.ru

Abstract

The ability to metastasize is considered to be one of the key features of malignant tumors. However, the literature describes the possibility of dissemination of histologically verified benign tumors – uterine leiomyoma. Diagnosis of metastatic leiomyoma is a challenging task for the doctor, due to the extreme rarity of this disease, at the same time revealing the purity of the process is determining the further tactics of treatment, significantly different from the treatment of malignancies. **Case report.** We presented a rare case of dissemination of benign tumors – leiomyomas. The female patient of 72 years old had signs of typical malignant tumors of the ovaries, such as nodules of the abdominal cavity, ascites and metastases in the body of the lumbar vertebra, increased level of CA-125. PET-CT revealed increased FDG uptake in soft-tissue neoplasm that destruct the body of the lumbar vertebrae and the nodules in the abdominal cavity with increased metabolic activity, typical for malignant tumors. However, histological examination with immunohistochemical verification confirmed the presence of dissemination of benign tumors. **Conclusion.** The presence of signs, typical for the malignant tumor, such as the presence of distant metastases of various localizations, a high level of CA-125 tumor marker, increased metabolic activity on PET scan in rare cases, may occur with benign tumors. Therefore, diagnosis of tumors should always be integrated, with the obligatory account all available clinical, laboratory and instrumental data.

Key words: leiomyoma, leiomyomatosis peritonealis disseminate, PET-CT.

REFERENCES

1. *Rakhshani N., Hormazdi M., Abolhasani M., Shahzadi M.* Benign Metastasizing Leiomyoma of the Uterus. *Arch Iran Med.* 2007 Jan; 10 (1): 97–9. doi: 07101/AIM.0021.
2. *Sreedevi J., Narayan R., Mishra M., Mohanty R.* Leiomyomatosis Peritonealis Disseminata Mimics As A Metastatic Carcinoma: A Diagnostic Dilemma in Pregnancy. *Indian journal of applied research.* 2016; 6 (4): 98–100.
3. *Smirnova G.F., Kirichenko A.D., Fetisova T.I., Lopatin O.L., Verzhbitskaya N.E., Egorov A.A.* Rare case of disseminated peritoneal leiomyomatosis. *Sibirskiy Onkologicheskij Zhurnal.* 2010; 1: 85–87. [in Russian]
4. *Del Real-Romo Z.J., Montero-Cantú C., Villegas-Cabello O., Díaz-Elizondo J.A., Reyes-Salas D., Palomo-Hoíl R., Peralta-Castillo G., Martínez-Sánchez D., Flores-Villalba E.* Incidental Benign Metastasizing Leiomyoma in a Patient with Bone Sarcoma: A Case Report. *Case Rep Surg.* 2014; 2014: 439061. doi: 10.1155/2014/439061.
5. *Lim S.Y., Park J.C., Bae J.G., Kim J.I., Rhee J.H.* Pulmonary and retroperitoneal benign metastasizing leiomyoma. *Clin Exp Reprod Med.* 2011 Sep; 38 (3): 174–7. doi: 10.5653/cepm.2011.38.3.174.
6. *Acar M., Tatli S., Silverman S.G.* Leiomyomatosis Peritonealis Disseminata: MRI Features Before and After Treatment with GnRH Agonist. *Eur J Gen Med.* 2013; 10 (4): 232–235.
7. *Carvalho F.M., Carvalho J.P., Pereira R.M., Ceccato B.P. Jr., Lacordia R., Baracat E.C.* Leiomyomatosis Peritonealis Disseminata Associated with Endometriosis and Multiple Uterus-Like Mass: Report of Two Cases. *Clin Med Insights Case Rep.* 2012; 5: 63–8. doi: 10.4137/CCRep.S9530.
8. *Esteban J.M., Allen W.M., Schaerf R.H.* Benign Metastasizing Leiomyoma of the Uterus. Histologic and Immunohistochemical Characterization of Primary and Metastatic Lesions. *Arch Pathol Lab Med.* 1999 Oct; 123 (10): 960–2. doi: 10.1043/0003-9985-(1999)123<0960:BMLOTU>2.0.CO;2.
9. *Ponea A.M., Marak C.P., Goraya H., Guddati A.K.* Benign Metastatic Leiomyoma Presenting as a Hemothorax. *Case Rep Oncol Med.* 2013; 2013: 504589. doi: 10.1155/2013/504589.

Received 26.08.16

Accepted 30.10.16

ABOUT THE AUTHORS

Subbotin Alexey S., MD, Radiologist, Department of Nuclear Medicine, Chelyabinsk Regional Cancer Hospital, lecturer, Department of Oncology, Diagnostic Imaging and Radiation Therapy, South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). E-mail: acsubbotin@yandex.ru.

Vazhenin Andrey V., MD, Professor, Associate Member of Russian Academy of Sciences, Head of Chelyabinsk Regional Cancer Hospital; Head of Department of Oncology, Diagnostic Imaging and Radiation Therapy, South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). E-mail: rochel@mail.ru. SPIN-code: 1350-9411.

Afanasyeva Nadezhda G., MD, PhD, Head of Department of Nuclear Medicine, Chelyabinsk Regional Cancer Hospital; Lecturer, Department of Oncology, Diagnostic Imaging and Radiation Therapy, South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). E-mail: petcenter74@mail.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests