ISSN: 2410-1893 (Online)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH AND PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

Том 10

№ 3

2023

Москва

ISSN: 2410-1893 (Сет.)
Исследования и практика в медицине (Issled. prakt. med.)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

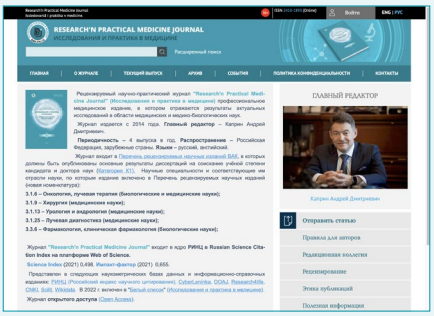
ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

Рецензируемый научно-практический журнал **«Исследования и практика в медицине»** – профессиональное медицинское издание, в котором отражаются результаты актуальных исследований в области медицинских и медико-биологических наук.

Цель:
способствовать развитию медицины и внедрению достижений в диагностике и лечении заболеваний онкологического, хирургического и урологического профиля в практику.

Задачи:
- Информирование о современных клинических исследованиях и достижениях в медицине;
- Формирование междисциплинарного подхода в лечении пациентов, что способствует повышению эффективности их лечения;
- Содействие обмену опытом и знаниями между специалистами.

Журнал принимает к публикации:
результаты оригинальных исследований, обзоры литературы, описание клинических случаев.



www.rpmj.ru

Журнал с открытым доступом

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (биологические науки)

3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

3.1.9 – Хирургия (медицинские науки)

3.1.13 – Урология и андрология (медицинские науки)

3.1.25 – Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)

Журнал «Исследования и практика в медицине» входит в ядро РИНЦ в Russian Science Citation Index на платформе Web of Science и представлен в следующих базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, ВИНИТИ, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Издатель: ООО «Квазар»

Адрес: 111401, Россия, Москва,
ул. 1-ая Владимирская, д. 31, стр. 2

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре
Эл № ФС 77-58914 от 05.08.2014 – сетевое издание.
Периодичность: 4 номера в год.

Учредители:
Каприн А. Д.
Костин А. А.
Казьменко Е. В.

Адрес редакции

Адрес: 125284, Россия, Москва,
2-ой Боткинский проезд, д. 3
E-mail: info@rpmj.ru, edition@rpmj.ru
Телефон: +7 (903) 547-04-62
Сайт: www.rpmj.ru
Для корреспонденции: 125459, Москва, а/я 27.

За достоверность сведений, указанных в рекламных объявлениях, ответственность несут рекламодатели. Точка зрения редакции может не совпадать с мнением авторов.

Опубликовано 15.09.2023

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн Андрей Дмитриевич,
академик РАН, д.м.н., проф.,
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России;
МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России;
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Костин Андрей Александрович,
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф.,
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов»;
ФГБУ "НМИЦ радиологии",
Москва, Россия

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Калпинский Алексей Сергеевич,
к.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России, Москва, Россия

Кульченко Нина Геннадьевна,
к.м.н., ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов», Москва,
Россия

Нюшко Кирилл Михайлович,
д.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России, Москва, Россия

Петров Леонид Олегович,
к.м.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России, Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Самсонов Юрий Владимирович,
к.м.н., доцент, ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»;
МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России, Москва, Россия

КОРРЕКТОР

Эливанова Любовь Владимировна

ДИЗАЙНЕР

Ходосов Сергей Иванович,
Типография П-Центр,
Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абрамов Алексей Юрьевич, д.м.н., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Абузарова Гузаль Рафаиловна, д.м.н., доцент, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Балыкова Лариса Александровна, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Россия

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., доцент РАН, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Вальков Михаил Юрьевич, д.м.н., проф., ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

Виксанович А. М., д.м.н., проф., Белградский университет, урологическая клиника, Белград, Сербия

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., проф., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Ганьшина Инна Петровна, к.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Глыбочко Петр Витальевич, академик РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Гончаров Николай Гавриилович, д.м.н., проф., НИЦ «Курчатовский институт», ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Гриднев Олег Владимирович, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Гудымович Виктор Григорьевич, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Дуданов Иван Петрович, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»; ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики» (Университет ИТМО), Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

Иванов Сергей Анатольевич, проф. РАН, д.м.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Неухаус Йохен, д.б.н., проф., Лейпцигский университет, Лейпциг, Германия

Райенмюллер Райнер, д.м.н., Медицинский университет Грац, Грац, Австрия

Родин Сергей Алексеевич, к.б.н., отделение химии I Каролинского Института, Стокгольм, Швеция

Ромих Виктория Валериевна, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Сальникова Любовь Ефимовна, д.б.н., ФГБУН «Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН», Москва, Россия

Тулина Инна Андреевна, к.м.н., доцент, ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Шарафеев Айдар Зайтунович, д.м.н., доцент, проф., ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия; «Хадасса Медикал Москва», Москва, Россия

Хе Чжи, д.м.н., Национальный онкологический центр, Пекин, Китай

Яровой Сергей Константинович, д.м.н., доцент, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ISSN: 2410-1893 (Online)
Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

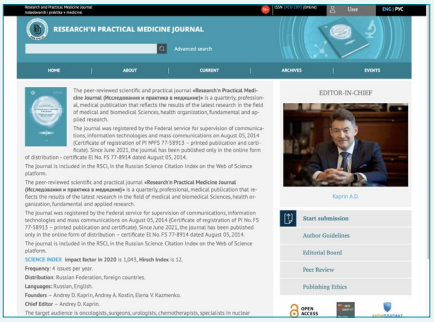
RESEARCH AND PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

The peer-reviewed scientific and practical Journal **«Research and Practical Medicine Journal»** is a professional medical publication that reflects the results of current research in the field of medical and biomedical sciences.

The Purpose of the Journal:
to facilitate the development of medicine and the implementation of achievements in the diagnosis and treatment of oncological, surgical and urological diseases into practice.

Journal Goals:
- Keeping up to date with the newest clinical researches and achievements in medicine;
- Formation of an interdisciplinary approach in the treatment of patients, which contributes to improving the effectiveness of their management;
- Facilitating the exchange of experience and knowledge between specialists.

The following articles are accepted for publication: the results of original research, literature reviews, description of clinical cases.



www.rpmj.ru
Open Access Journal

The Journal is included in the list of peer-reviewed scientific Journals and publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation for the publication of the main scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following scientific specialties and their corresponding branches of science:

3.1.6 – Oncology, radiation therapy (Biological sciences)
3.1.6 – Oncology, radiation therapy (Medical sciences)
3.1.9 – Surgery (Medical sciences)
3.1.13 – Urology and andrology (Medical sciences)
3.1.25 – Radiation diagnostics (Medical sciences)
3.3.6 – Pharmacology, clinical pharmacology (Biological sciences)

Journal «Research and Practical Medicine Journal» is included the in the Russian Science Citation Index (RSCI) on the Web of Science platform and is presented in the following databases and reference publications: RSCI (Russian Science Citation Index), Ulrich's Periodicals Directory, All-Russian Institute Of Scientific And Technical Information, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Publisher: «Quasar» LLC

Address:
31/2, 1st Vladimirskaya str.,
Moscow 111401, Russia

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Communications.
EL № FS 77-58914, 05.08. 2014 online
Frequency: 4 issues per year.

Founders:
Andrey D. Kaprin
Andrey A. Kostin
Elena V. Kazmenko

Editorial office

Address:
3, 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russia
E-mail: info@rpmj.ru, edition@rpmj.ru
Phone: +7 (903) 547-04-62
www.rpmj.ru
For correspondence: 125459, Moscow, Post Office Box 27

Advertisers are responsible for the accuracy of the information provided in the advertisements. The editorial board's point of view may not coincide with the authors opinion.

Published 15.09.2023

EDITOR-IN-CHIEF

Andrey D. Kaprin,
Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Andrey A. Kostin,
Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

EDITORS

Aleksey S. Kalpinskiy,
Cand. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Nina G. Kulchenko,
Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Kirill M. Nyushko,
Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Leonid O. Petrov,
Cand. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Yuriy V. Samsonov,
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Peoples' Friendship University of Russia;
P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

PROOFREADER

Liubov V. Elivanova

DESIGNER

Sergei I. Khodosov,
Printed by "P-Center", Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Aleksey Yu. Abramov, Dr. Sci. (Med.), Peoples Friendship University of Russia Moscow, Russia

Guzal R. Abuzarova, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Larisa A. Balykova, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Mordovian State University named after N. P. Ogarev, Saransk, Russia

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Ivan P. Dudanov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Mariinsky Hospital; Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, Saint Petersburg, Russia; Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Vsevolod N. Galkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Inna P. Ganshina, Cand. Sci. (Med.), N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia

Petr V. Glybochko, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Nikolay G. Goncharov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kurchatov Institute; Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Oleg V. Gridnev, Dr. Sci. (Med.), I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, M. P. Konchalovsky City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

Victor G. Gudymovich, Dr. Sci. (Med.), Prof., N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

Jie He, Dr. Sci. (Med.), National Cancer Center, Beijing, China

Sergei A. Ivanov, Prof. RAS, Dr. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

Irina V. Kolyadina, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuing Professional Education on the basis of the N. N. Blokhin National Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Jochen Neuhaus, Dr. Sci. (Biol.), Prof., University of Leipzig, Leipzig, Germany

Rainer Rienmueller, Dr. Sci. (Med.), Prof., Medical University of Graz, Graz, Austria

Sergey A. Rodin, Cand. Sci. (Biol.), Department of Chemistry I Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Victoria V. Romikh, N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Lyubov E. Salnikova, Dr. Sci. (Biol.), N. I. Vavilov Institute of General Genetics of the Russian Academy of Sciences Moscow, Russia

Aidar Z. Sharafeev, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia; "Hadassah Medical Moscow", Moscow, Russia

Inna A. Tulina, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Mikhail Yu. Valkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Aleksandar M. Vuksanovic, Dr. Sci. (Med.), Prof., University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Sergey K. Yarovoi, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

Онкология, лучевая терапия

Тотальная неоадъювантная химиотерапия по схеме FOLFIRINOX при местнораспространенной аденокарциноме желудка и кардиоэзофагеального перехода: промежуточные результаты
М. В. Седова, М. А. Батов, А. А. Коломейцева, В. М. Хомяков, Н. Н. Волченко, А. А. Феденко 8

Особенности синдрома эутиреоидного расстройства у больных раком молочной железы
Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, Л. Н. Ващенко, С. С. Тодоров, Н. Д. Черярина, А. М. Салатова, Л. П. Кучкина, Е. С. Босенко, Н. С. Сафорьян, Н. Д. Ушакова 21

Влияние курения на непосредственную эффективность индукционной химиотерапии при комбинированном лечении ВПЧ-ассоциированного орофарингеального рака
П. В. Голубев, Л. В. Болотина, А. Р. Геворков, Т. И. Дешкина 32

Содержание нейротрофинов в мозге самок крыс в экспериментальной модели роста злокачественной опухоли в условиях гипотиреоза
Е. И. Сурикова, Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, И. В. Каплиева, И. В. Нескубина, Ю. А. Погорелова, Л. К. Трепитаки, Н. Д. Черярина, Л. А. Немашкалова, А. Ю. Аракелова, А. М. Салатова 43

Реализация злокачественного потенциала митохондрий глиобластомы человека в организме иммунодефицитных животных
О. И. Кит, Е. М. Франциянц, А. И. Шихлярова, И. В. Нескубина 55

Обзор

Возможности радиогеномики в оценке ответа и долговременной выживаемости при неоадъювантном лечении рака молочной железы
Н. В. Петрова, Г. Г. Кармазановский, Е. В. Кондратьев, А. Ю. Попов, М. В. Ростовцев, Н. Ю. Германович, Д. В. Калинин 69

Обмен опытом

Влияние вида анестезии на частоту послеоперационных осложнений после герниопластики и на динамику индекса «старческой астении» у пациентов пожилого возраста с паховой грыжей
Б. Д. Ахвердиев 80

Клинические наблюдения

Клинические наблюдения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, проживающих в Тамбовской области
П. Г. Березин, В. В. Милованов, А. А. Иванников, В. А. Кулешов, К. М. Нюшко 86

«Забытые» инкрустированные мочеточниковые стенты
Р. С. Францев, А. В. Кучук 97

CONTENTS

Original articles

Oncology, radiotherapy

Total neoadjuvant chemotherapy according to the FOLFIRINOX regimen for locally advanced adenocarcinoma of the stomach and cardioesophageal junction: interim results
M. V. Sedova, M. A. Batov, A. A. Kolomeytseva, V. M. Khomyakov, N. N. Volchenko, A. A. Fedenko 8

Characteristics of euthyroid sick syndrome in patients with breast cancer
E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, L. N. Vashchenko, S. S. Todorov, N. D. Cheryarina, A. M. Salatova, L. P. Kuchkina, E. S. Bosenko, N. S. Saforyan, N. D. Ushakova 21

The effect of smoking on the immediate effectiveness of induction chemotherapy in the combined treatment of HPV-associated oropharyngeal cancer
P. V. Golubev, L. V. Bolotina, A. R. Gevorkov, T. I. Deshkina 32

Levels of neurotrophins in the brain of female rats in an experimental model of malignant tumor growth under conditions of hypothyroidism
E. I. Surikova, E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, I. V. Kaplieva, I. V. Neskubina, Yu. A. Pogorelova, L. K. Trepitaki, N. D. Cheryarina, L. A. Nemashkalova, A. Yu. Arakelova, A. M. Salatova 43

Realization of malignant potential of human glioblastoma mitochondria in immunodeficient animals
O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, A. I. Shikhlyarova, I. V. Neskubina 55

Review

Radiomics of magnetic resonance imaging for assessment of pathological complete response to neoadjuvant therapy and long-term survival in breast cancer
N. V. Petrova, G. G. Karmazanovsky, E. V. Kondratyev, A. Yu. Popov, M. V. Rostovtsev, N. Yu. Germanovich, D. V. Kalinin 69

Experience exchange

Impact of the type of anesthesia on the frequency of postoperative complications after hernioplasty and on the dynamics of the frailty index in elderly patients with inguinal hernia
B. D. Akhverdiev 80

Clinical case reports

Clinical observations of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer living in the Tambov region
P. G. Berezin, V. V. Milovanov, A. A. Ivannikov, V. A. Kuleshkov, K. M. Nyushko 86

«Forgotten» encrusted ureteral stents
R. S. Frantsev, A. V. Kuchuk 97

Исследования и практика в медицине 2023. Т. 10, № 3. С. 8-20
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-1
https://elibrary.ru/FROGAU
3.1.6. Онкология, лучевая терапия
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

BY 4.0

ТОТАЛЬНАЯ НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПО СХЕМЕ FOLFIRINOX ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЖЕЛУДКА И КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА: ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

М. В. Седова✉, М. А. Батов, А. А. Коломейцева, В. М. Хомяков, Н. Н. Волченко, А. А. Феденко

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
✉ mariya.sedova58@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность тотальной неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме FOLFIRINOX при местнораспространенном раке желудка (РЖ) и кардиоэзофагеального перехода (КЭП).
Пациенты и методы. В наше открытое одноцентровое нерандомизированное исследование были включены пациенты с гистологически подтвержденной местнораспространенной аденокарциномой желудка и КЭП, клинической стадией cT3 и выше и/или поражением регионарных лимфоузлов (cN+), без признаков отдаленного метастазирования. В исследование были включены 136 пациентов, 119 из которых начали лечение по протоколу (ITT популяция). В группу FLOT вошли 59 пациентов, и 60 – в группу FOLFIRINOX. В контрольной группе FLOT пациенты получали 4 курса до операции и 4 после с дальнейшим наблюдением. В исследуемой группе FOLFIRINOX 8 курсов химиотерапии проводились в неоадъювантном режиме с последующей операцией и наблюдением. Оценка степени лечебного патоморфоза проводилась по шкалам Becker, Mandard и Г. А. Лавниковой.
Результаты. Однолетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе FLOT составила 67,5 %, в группе FOLFIRINOX – 90,4 % (p = 0,29). Расчетная 2-летняя ВБП в группе FLOT составила 61,4 % [95 % ДИ, 48,4–77,9 %]. Медиана ВБП и общей выживаемости (ОВ) не достигнуты. Частота событий (прогрессирование или летальный исход) была ниже в группе FOLFIRINOX (отношение шансов [ОШ] 0,40 [95 %, ДИ, 0,16–0,97, p = 0,047]). Неблагоприятными прогностическими факторами независимо от лечения были лимфатическая (L1), васкулярная (V1) и периневральная инвазия (Pn1), а также поражение регионарных лимфатических узлов после проведенного лекарственного лечения (ypN+; p = 0,046; p = 0,014; p = 0,0021; p = 0,04, соответственно). Прямая корреляция между степенью лечебного патоморфоза по всем трем шкалам после проведенного лекарственного лечения и показателями выживаемости отсутствовала.
Заключение. Тотальная неоадъювантная химиотерапия по схеме FOLFIRINOX при местнораспространенном РЖ и КЭП продемонстрировала сопоставимые с периоперационным режимом FLOT показатели ВБП. Отдаленные результаты не имели прямой корреляции со степенью лечебного патоморфоза.

Ключевые слова:
тотальная неоадъювантная химиотерапия, неоадъювантная химиотерапия, FOLFIRINOX, FLOT, рак желудка, рак кардиоэзофагеального перехода, степень патоморфологической регрессии

Для цитирования: Седова М. В., Батов М. А., Коломейцева А. А., Хомяков В. М., Волченко Н. Н., Феденко А. А. Тотальная неоадъювантная химиотерапия по схеме FOLFIRINOX при местнораспространенной аденокарциноме желудка и кардиоэзофагеального перехода: промежуточные результаты. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(3): 8-20. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-1, EDN: FROGAU

Для корреспонденции: Седова Мария Васильевна – врач-онколог дневного стационара лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: mariya.sedova58@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5999-3164, SPIN: 7863-4915, AuthorID: 1009788, Scopus Author ID: 57222529320

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие и все версии протокола исследования были одобрены этическим комитетом МНИОИ им. П.А. Герцена. Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 24.07.2023; одобрена после рецензирования 16.08.2023; принята к публикации 28.08.2023.

© Седова М. В., Батов М. А., Коломейцева А. А., Хомяков В. М., Волченко Н. Н., Феденко А. А., 2023

Research and Practical Medicine Journal. 2023. Vol. 10, No. 3. P. 8-20
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-1
https://elibrary.ru/FROGAU
Oncology, radiotherapy
ORIGINAL ARTICLE

TOTAL NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY ACCORDING TO THE FOLFIRINOX REGIMEN FOR LOCALLY ADVANCED ADENOCARCINOMA OF THE STOMACH AND CARDIOESOPHAGEAL JUNCTION: INTERIM RESULTS

M. V. Sedova✉, M. A. Batov, A. A. Kolomeytseva, V. M. Khomyakov, N. N. Volchenko, A. A. Fedenko

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
✉ mariya.sedova58@gmail.com

Abstract

Purpose. To study the efficacy and safety of total neoadjuvant chemotherapy (NACT) with the FOLFIRINOX regimen for locally advanced gastric (GC) and cardioesophageal junction (CEJ) cancer.
Patients and methods. Patients with histologically confirmed locally advanced gastric adenocarcinoma and CEJ, clinical stage cT3 or higher and/or regional lymph node involvement (cN+), without evidence of distant metastasis were included in our open-label, single-centre, non-randomised study. In the FLOT control group, patients received 4 courses preoperatively and 4 postoperatively with follow-up. I In the FOLFIRINOX group 8 courses of chemotherapy were administered in neoadjuvant mode, followed by surgery and observation. The tumor regression grade was assessed in accordance with Becker, Mandard and G. A. Lavnikova scales.
Results. The study included 136 patients, 119 of whom started treatment according to the protocol (ITT population). Fifty-nine patients were enrolled into the FLOT group and 60 into the FOLFIRINOX group. One-year progression-free survival (PFS) was 67,5 % in the FLOT group and 90,4 % in the FOLFIRINOX group (p = 0,29). The estimated 2-year PFS in the FLOT group was 61,4 % [95 % CI, 48,4–77,9 %]. Median PFS and overall survival (OS) were not reached. The incidence of events (progression or death) was lower in the FOLFIRINOX group (odds ratio [OR] 0,40 [95 % CI 0,16–0,97, p = 0,047]). Adverse prognostic factors regardless of treatment were lymphatic (L1), vascular (V1) and perineural invasion (Pn1), and regional lymph node involvement after chemotherapy (ypN+) [p = 0,046; p = 0,014; p = 0,0021; p = 0,04, respectively]. There was no correlation between pathological complete response and survival rates.
Conclusion. Total neoadjuvant chemotherapy with the FOLFIRINOX regimen for locally advanced GC/ CEJ demonstrated comparable to the perioperative FLOT one-year PFS rate. No association was found between tumor regression grade and survival outcomes.

Keywords:
total neoadjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy, FOLFIRINOX, FLOT, gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, tumor regression grade

For citation: Sedova M. V., Batov M. A., Kolomeytseva A. A., Khomyakov V. M., Volchenko N. N., Fedenko A. A. Total neoadjuvant chemotherapy according to the FOLFIRINOX regimen for locally advanced adenocarcinoma of the stomach and cardioesophageal junction: interim results. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(3): 8-20. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-1, EDN: FROGAU

For correspondence: Mariya V. Sedova – MD, oncologist at the day hospital for the drug therapy of tumors, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkin passage, Moscow 125284, Russian Federation
E-mail: mariya@sedova58.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5999-3164, SPIN: 7863-4915, AuthorID: 1009788, Scopus Author ID: 57222529320

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The trial protocol was approved by the local ethic committee P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 24.07.2023; approved after reviewing 16.08.2023; accepted for publication 28.08.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на значительный прогресс в терапевтических стратегиях и хирургических методах лечения рака желудка (РЖ) и кардиоэзофагеального перехода (КЭП), число больных с рецидивом и летальными исходами после установления диагноза локализованного и местнораспространенного РЖ остается достаточно высоким [1, 2]. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) при местнораспространенном РЖ и КЭП составляет 45 % [3–5].

Было доказано, что адъювантная и периоперационная химиотерапия улучшают выживаемость по сравнению с только хирургическим вмешательством [6–9]. В рамках периоперационной терапии неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) направлена на уменьшение опухолевой массы, повышение вероятности R0-резекции. Также есть предположение о более раннем воздействии НАХТ на микрометастазы [10]. До начала лечения крайне важно убедиться в отсутствии отдаленного метастазирования. Перитонеальный карциноматоз встречается примерно у 20 % пациентов при отсутствии его рентгенологических признаков, поэтому стадирующая лапароскопия с перитонеальными смывами должна выполняться для определения поражения брюшины для всех пациентов, которым планируется проведение радикального комплексного лечения [11].

Периоперационная химиотерапия стала стандартом лечения при резектабельной аденокарциноме желудка и КЭП на основании результатов исследования MAGIC [3, 12]. Это исследование включало пациентов с резектабельной аденокарциномой желудка и КЭП II и III стадии и четко продемонстрировало преимущество 3 курсов химиотерапии по схеме ECF (эпирубицин, цисплатин, 5-фторурацил) до и после операции по сравнению с только хирургическим лечением. Результаты показали, что предоперационная химиотерапия увеличивала частоту резекций R0 (79 % против 70 %), увеличивала частоту полной и частичной патоморфологической регрессии по сравнению с только операцией, а также увеличивала 5-летнюю ОВ (36 % против 23 %; p = 0,009). Тем не менее, показатели выживаемости все еще были неудовлетворительными, что требовало поиска более эффективных терапевтических опций. В исследование FLOT4 были включены пациенты с местнораспространенной аденокарциномой желудка и КЭП для сравнения периоперационного режима FLOT (4 курса до и 4 курса после операции) и ECF/ECX [12, 13]. Использование режима FLOT увеличивало частоту резекций R0 и продлевало медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ по сравнению с режимом ECF/ECX. Частота полного патоморфологического ответа в периоперационной группе FLOT была значительно выше по сравнению с периоперационной группой ECF/ECX (16 % против 6 %). Также у пациентов в группе FLOT были более высокие показатели 5-летней выживаемости (45 % по сравнению с 36 %). С момента получения результатов исследования FLOT4 периоперационная химиотерапия по схеме FLOT стала новым стандартом лечения местнораспространенного РЖ и КЭП [14].

В исследованиях MAGIC и FLOT4 около 10 % пациентов не прошли полный объем предоперационной химиотерапии, и порядка 50 % не смогли перенести все послеоперационные курсы. Оба исследования показали, что предоперационная химиотерапия, как правило, приводит к снижению стадии опухолевого процесса и повышает вероятность выполнения резекции R0, тем самым увеличивая вероятность улучшения показателей ВБП и ОВ. При этом адъювантная химиотерапия может быть проведена только примерно половине пациентов. Исследование NeoFLOT было посвящено тотальной неоадъювантной химиотерапии, когда весь объем лекарственной терапии проводится до операции [15]. Пациенты с местнораспространенным РЖ и КЭП получали 6 курсов химиотерапии по схеме FLOT с последующей операцией и дальнейшим наблюдением. Медиана ВБП составила 32,9 мес., медиана ОВ не достигнута, однолетняя ВБП составила 67,2 %. Однако в этом исследовании более половины пациентов после операции продолжили получать химиотерапию по решению врача, что затрудняет интерпретацию отдаленных результатов. Таким образом, тотальная неоадъювантная химиотерапия требует дальнейшего изучения. Эффективность схемы FOLFIRINOX при РЖ и КЭП была изучена только при метастатическом процессе [16, 17].

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность тотальной НАХТ по схеме FOLFIRINOX при местнораспространенном РЖ и КЭП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В наше открытое одноцентровое нерандомизированное исследование включались пациенты с гистологически подтвержденной местнораспространенной аденокарциномой желудка или КЭП (Зиверт II–III типа), имеющие клиническую стадию ≥ cT3 и/или поражение регионарных лимфатических узлов (cN+) независимо от критерия «Т», без отдаленного метастазирования по данным компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием, гастроскопии, УЗИ малого таза и шейно-надключичных областей. Также всем пациентам до начала лечения выполнялась диа-

гностическая лапароскопия для исключения перитонеального канцероматоза, что было критерием исключения.

В контрольной ретроспективной группе FLOT пациенты получали 4 курса до операции и 4 – после с дальнейшим наблюдением. В исследуемой проспективной группе FOLFIRINOX все 8 курсов химиотерапии проводились в неоадъювантном режиме с последующей операцией и наблюдением. Все пациенты в проспективной группе до включения в исследование подписали информированное согласие согласно одобренному локальным этическим комитетом внутреннему протоколу. Режим FLOT состоял из доцетаксела 50 мг/м^2 внутривенно в 1-й день, оксалиплатина 85 мг/м^2 внутривенно в 1-й день, лейковорина 200 мг/м^2 внутривенно в 1-й день и фторурацила 2600 мг/м^2 в виде 24-часовой инфузии в 1-й день, цикл 14 дней. Профилактика тошноты и рвоты и другая поддерживающая терапия проводились в соответствии с локальным протоколом. Режим FOLFIRINOX состоял из иринотекана 180 мг/м^2 внутривенно в 1-й день, оксалиплатина 85 мг/м^2 внутривенно в 1-й день, лейковорина 400 мг/м^2 внутривенно в 1-й день, фторурацила 400 мг/м^2 внутривенно болюсно в 1-й день и фторурацила 2400 мг/м^2 в виде 48-часовой инфузии в 1-й день, цикл 14 дней. Учитывая высокую эметогенность данной схемы, всем пациентам было рекомендовано применение апрепитанта внутрь (125 мг – 80 мг – 80 мг в 1–3-й дни) с целью профилактики выраженной тошноты и рвоты. В группе FOLFIRINOX всем пациентам проводилась первичная профилактика Г-КСФ, так как на момент написания протокола данная схема, согласно рекомендациям, обладала высоким риском развития фебрильной нейтропении. Коррекция дозы химиопрепаратов с учетом специфических нежелательных явлений разрешалась по усмотрению исследователя. Критериями для прекращения лечения были неприемлемая токсичность, прогрессирование заболевания или смерть, желание пациента или решение исследователя о том, что прекращение лечения отвечает интересам пациента.

Тип хирургического вмешательства определялся локализацией и протяженностью первичной опухоли. Согласно нашему протоколу, гастрэктомия или проксимальная резекция желудка с резекцией нижней трети пищевода и лимфаденэктомией D2 выполнялись при распространении опухоли на дистальные отделы пищевода (II и III тип по Зиверт). При раке желудка без распространения опухоли на пищевод выполнялась гастрэктомия или субтотальная резекция с лимфаденэктомией D2. Оценка степени лечебного патоморфоза проводилась по шкалам Becker, Mandard и Лавниковой.

Для сравнения групп при использовании непараметрических методов статистического анализа применялся критерий Хи-квадрат ($\chi 2$) на непрерывность или двухсторонний точный критерий Фишера в случае малых выборок при таблицах сопряжения 2 × 2. Различия считались статистически значимыми (достоверными) при $p < 0,05$. Показатели выживаемости без прогрессирования рассчитывались по методу Kaplan–Meier, различия сравнивались Log-Rank тестом. Далее для выявления прогностически значимых факторов использовался однофакторный и многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Различия считались статистически значимыми (достоверными) при $p < 0,05$.

Статистическая обработка и графическая визуализация данных производилась с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2019, Jamovi v. 2.3.26, GraphPad Prism v. 9.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2019 по 2022 гг. прошли скрининг 136 пациентов, из которых 119 начали лечение по протоколу (ITT популяция): 59 пациентов в группе FLOT и 60 – в группе FOLFIRINOX (рис. 1). Из 119 пациентов 86 (72,3 %) прошли все курсы неоадъювантной/периоперационной химиотерапии без отмены препаратов и хирургический этап лечения (*per-protocol* популяция). В группе FOLFIRINOX у 2 пациентов, прошедших все курсы НАХТ, при оценке послеоперационного материала выявлены положительные края резекции. Обоим пациентам была проведена послеоперационная лучевая терапия.

В группе FLOT 54 (91,5 %) из 59 пациентов начали послеоперационную химиотерапию и 42 (71,2 %) пациента завершили все назначенные курсы. В группе FOLFIRINOX 44 (73,3 %) из 60 пациентов завершили все курсы запланированной по протоколу химиотерапии. Исходные характеристики пациентов были схожи между группами (таблица 1).

Медиана времени между началом химиотерапии и операцией составила 6,6 нед. в группе FLOT и 6,7 нед. в группе FOLFIRINOX. Медиана общей выживаемости в обеих группах не достигнута. В процессе проведения лечения был зарегистрирован 1 (1,7 %) летальный исход в группе FLOT и 1 (1,6 %) - в группе FOLFIRINOX.

В популяции ITT медиана наблюдения в группе FOLFIRINOX на момент анализа данных составила 11,1 мес., в группе FLOT – 17,2 мес. Медиана ВБП не достигнута в обеих группах. В группе FOLFIRINOX однолетняя ВБП была выше – 90,4 % [82,4–99,1 %, 95 % ДИ], по сравнению с группой FLOT – 67,5 % [55,5–82,2 %, 95 % ДИ], однако разница была статистически незначимой – ОР 0,65 [95 % ДИ, 0,29–1,45], $p = 0,29$ (рис. 2).

При этом относительная частота событий (прогрессирование или летальный исход) была статистически значимо ниже в группе FOLFIRINOX по сравнению с контрольной группой FLOT (ОШ 0,40 [95 % ДИ, 0,16–0,97, *p* = 0,047]). Расчетная двухлетняя ВБП в группе FLOT составила 61,4 % [95 % ДИ, 48,4–77,9 %].

При анализе популяции *per-protocol* медиана наблюдения в группе FOLFIRINOX на момент анализа данных составила 11,8 мес., в группе FLOT – 17,2 мес. Медиана ВБП не достигнута. Однолетняя ВБП в группе FOLFIRINOX также была выше и составила 96,7 % [90,5–100 %, 95 % ДИ], по сравнению с группой FLOT – 75,4 % [62,5–90,8 %, 95 % ДИ], по данным log-rank теста разница была статистически незначимой (*p* = 0,23) (рис. 3). Двухлетняя расчетная ВБП в группе FLOT составила 71,9 % [58,4–88,6 %, 95 % ДИ].

Так как в нашем исследовании не было найдено достоверных различий в эффективности исследуемых режимов, это позволило провести анализ всей когорты пациентов независимо от схемы лечения.

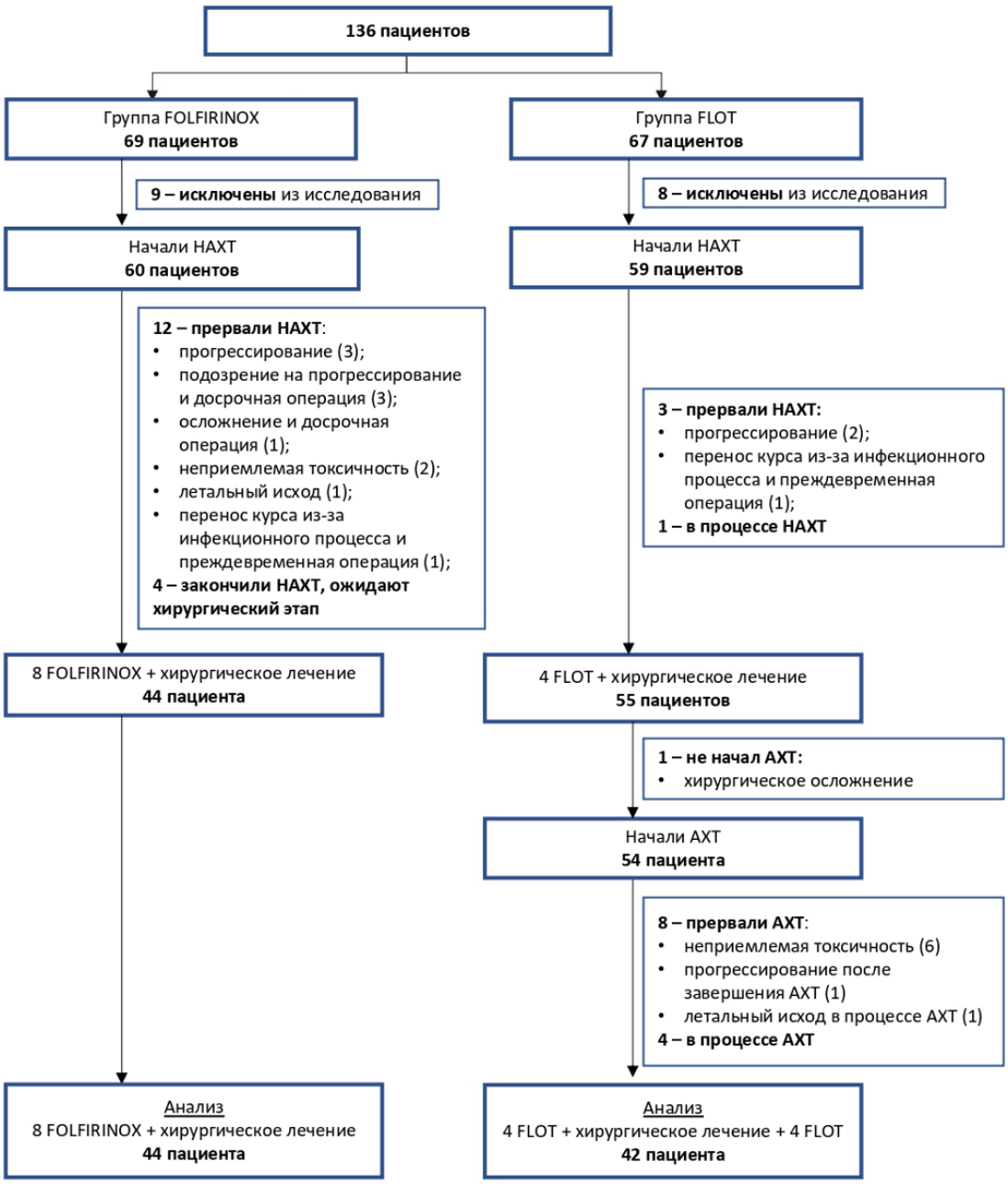


Рис. 1. Схема клинического исследования.

Fig. 1. Clinical study design.

Таблица 1. Клинические и патоморфологические характеристики пациентов (ITT популяция)
Table 1. Clinical and pathomorphological characteristics of patients (ITT population)

Показатель / Indicator		Всего / Total (*N* = 119) *N*. (%)	FLOT (*N* = 59) *N*. (%)	FOLFIRINOX (*N* = 60) *N*. (%)	*p-value*
Возраст / Age	Медиана (лет) / Median (years)		59	57	0,289
	< 60	70 (58,8)	31 (52,5)	39 (65)	
	60–70	49 (41,2)	28 (47,5)	21 (35)	
Пол / Sex	Мужской / Male	64 (53,8)	32 (54,2)	32 (53,3)	0,921
	Женский / Female	55 (46,2)	27 (45,8)	28 (46,7)	
Локализация / Localization	КЭП Зиверт 2–3 / Cardioesophageal junction Zivert	36 (30,2)	21 (35,6)	15 (25,0)	0,208
	Желудок / Stomach	83 (69,8)	38 (64,6)	45 (75,0)	
Объем поражения / Lesion volume	Ограниченный / Limited	85 (71,4)	44 (74,6)	41 (68,3)	0,451
	Субтотальный / Subtotal	29 (24,4)	13 (22,0)	16 (26,7)	
	Тотальный / Total	5 (4,2)	2 (3,4)	3 (5,0)	
Гистологический подтип по Lauren / Histological subtype according to Lauren	Кишечный / Intestinal	38 (31,9)	18 (30,5)	20 (33,3)	0,340
	Диффузный / Diffuse	59 (49,6)	27 (45,8)	32 (53,3)	
	Смешанный / Mixed	22 (18,5)	14 (23,7)	8 (13,3)	
Гистологический подтип по ВОЗ / WHO histological subtype	Тубулярный / Tubular	27 (22,7)	11 (18,6)	16 (26,7)	0,193
	Папиллярный / Papillary	5 (4,2)	5 (8,5)	0 (0)	
	Муцинозный / Mucinous	5 (4,2)	2 (3,4)	3 (5,0)	
	Смешанный / Mixed	24 (20,2)	14 (23,7)	10 (16,7)	
	Дискогезивный / Discohesive	26 (21,8)	11 (18,6)	15 (25,0)	
	Перстневидно-клеточный / Cricoid cell	32 (26,9)	16 (27,1)	16 (26,7)	
Клиническая стадия / Clinical stage	IIA	4 (3,3)	3 (5,1)	1 (1,7)	0,303
	IIB	37 (31,1)	20 (33,9)	17 (28,3)	
	III	78 (65,5)	36 (61,0)	42 (70,0)	
Клиническое стадирование «T» / Clinical staging «T»	cT_1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,358
	cT_2	4 (3,3)	3 (5,1)	1 (1,7)	
	cT_3	79 (66,4)	36 (61,0)	43 (71,7)	
	cT_4	36 (30,3)	20 (33,9)	16 (26,7)	
Клиническое стадирование «N» / Clinical staging «N»	cN_0	36 (30,3)	19 (32,2)	17 (28,3)	0,487
	cN_1	63 (52,9)	32 (54,2)	31 (51,7)	
	cN_2	19 (15,9)	7 (11,9)	12 (20,0)	
	cN_3	1 (0,9)	1 (1,7)	0 (0)	
Степень злокачественности опухоли «G» / Grade of tumour malignancy «G»	G1	11 (9,2)	9 (15,3)	2 (3,3)	0,051
	G2	55 (46,2)	23 (39,0)	32 (53,3)	
	G3	53 (44,6)	27 (45,8)	26 (43,3)	

При многофакторном анализе исходных параметров пациентов в группе ITT были выявлены неблагоприятные факторы, статистически значимо влияющие на ВБП: локализация опухоли в области КЭП (p = 0,001), субтотальное / тотальное поражение желудка (p = 0,042), III клиническая стадия (p = 0,018), множественное поражение регионарных лимфатических узлов (cN2–3) [p = 0,033], высокая степень злокачественности опухоли (G3) [p = 0,031]. Диффузный и смешанный подтипы по Lauren (p = 0,001), а также муцинозный (p = 0,044), смешанный, дискогезивный и перстневидноклеточный подтипы по ВОЗ (p < 0,001) были неблагоприятными факторами прогноза.

В популяции *per-protocol* при многофакторном анализе неблагоприятными прогностическими критериями были клиническое множественное поражение регионарных лимфоузлов (cN2) [p = 0,029] и муцинозный тип опухоли по классификации ВОЗ (p = 0,009).

На графике forest-plot (рис. 4) показаны результаты подгруппового анализа ВБП в ITT популяции в зависимости от режима лечения.

При однофакторном анализе морфологических характеристик операционного материала после проведенного лечения в группе ITT независимо от схемы лечения неблагоприятными прогностическими факторами были метастатическое поражение

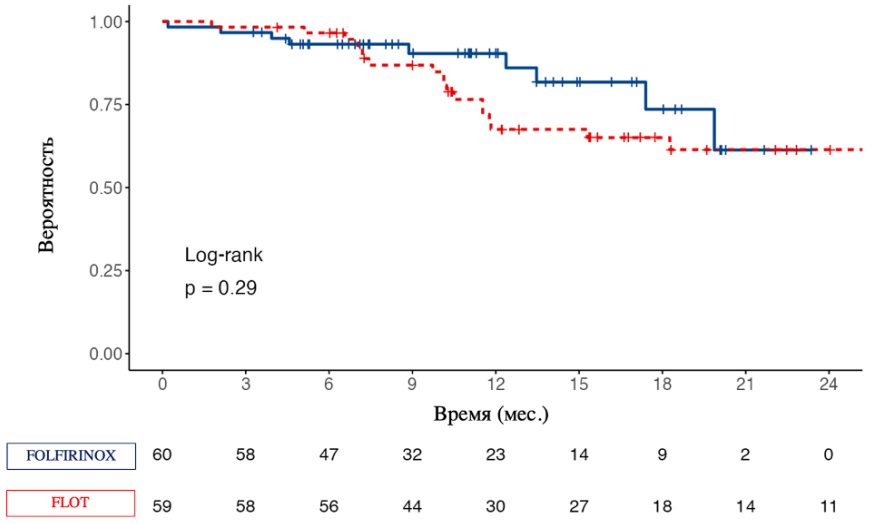


Рис. 2. Кривые Каплана-Майера ВБП в группах FLOT и FOLFIRINOX (ITT популяция).

Fig. 2. Kaplan-Meier curves of progression-free survival PFS in the FLOT and FOLFIRINOX groups (ITT population).

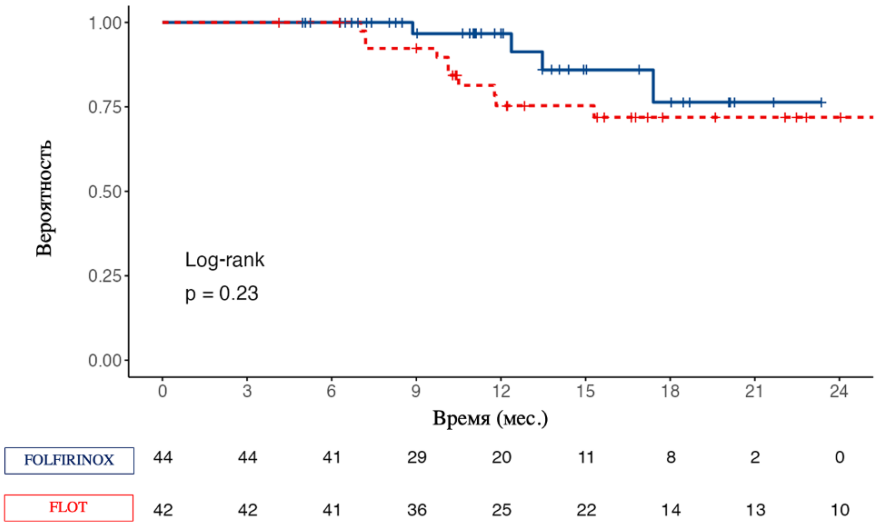


Рис. 3. Кривые Каплана-Майера ВБП в группах FLOT и FOLFIRINOX (per-protocol популяция).

Fig. 3. Kaplan-Meier curves of progression-free survival PFS in the FLOT and FOLFIRINOX groups (per-protocol population).

регионарных лимфатических узлов (ypN+), наличие лимфатической, васкулярной и периневральной инвазии (p = 0,046; p = 0,014; p = 0,0021; p = 0,04, соответственно). При наличии лимфатической инвазии однолетняя ВБП в группе FOLFIRINOX составила 90,0 % [95 % ДИ, 81–99,8 %], в группе FLOT – 70,6 % [95 % ДИ, 58–86,5 %], васкулярной – 89,5 % [95 % ДИ, 81–98,7 %] и 65,8 % [95 % ДИ, 51–84,9 %], периневральной – 91,1 % [95 % ДИ, 83,1–99,8 %] и 67,0 % [95 % ДИ, 53,0–84,7 %], соответственно. Статистически значимых морфологических прогностически неблагоприятных факторов в группе *per-protocol* выявлено не было.

Достижение полной или частичной патоморфологической регрессии опухоли по Becker, Mandard и Лавниковой не отражалось на показателях однолетней ВБП как в популяции per-protocol, так и в общей популяции, независимо от схемы лечения (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью нашего исследования было улучшение отдаленных результатов у пациентов с местнораспространенным РЖ и КЭП. Так как основной проблемой в предшествующих исследованиях была невозможность проведения полного объема лечения у боль-

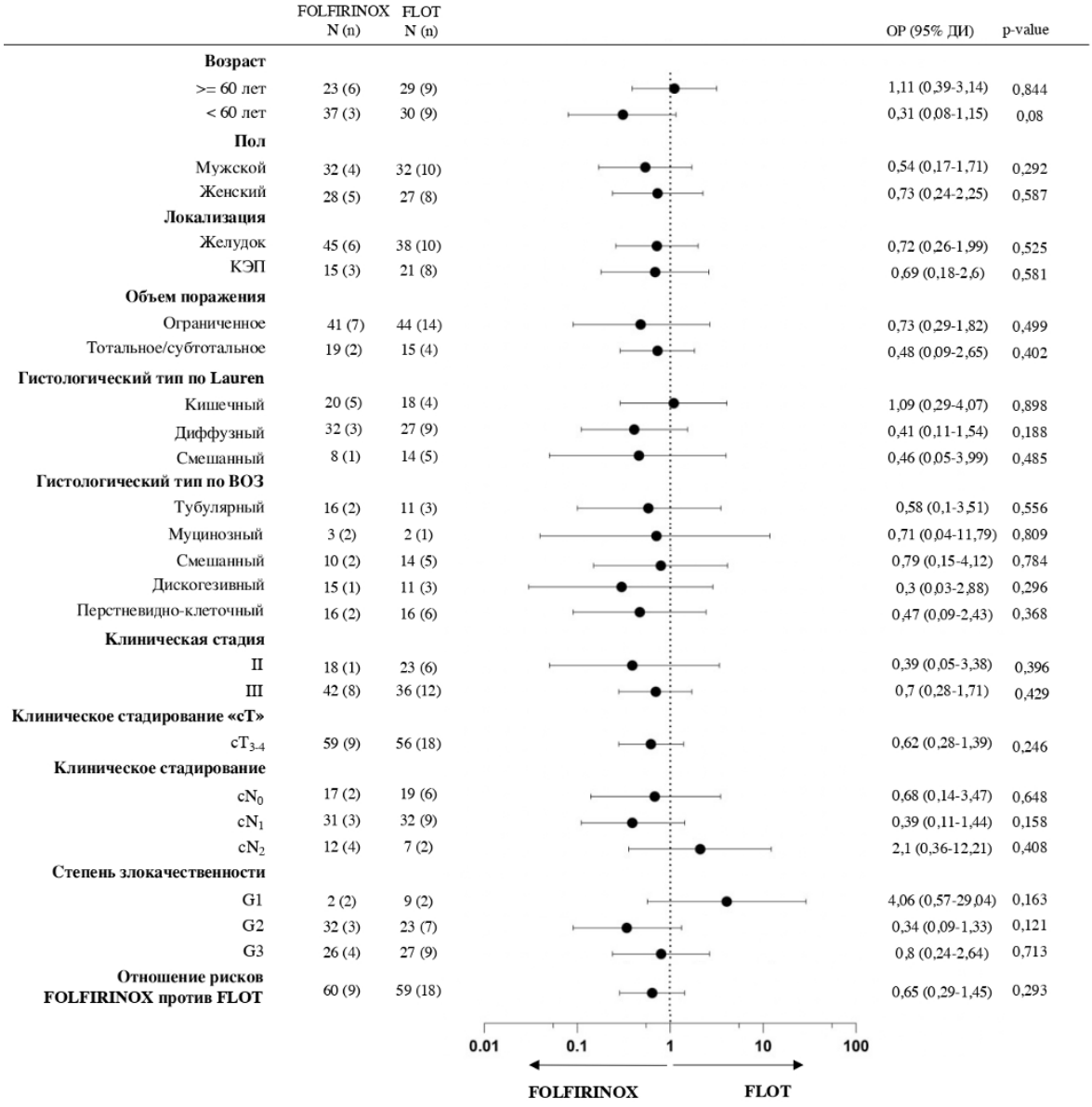


Рис. 4. Результаты подгруппового анализа ВБП в ITT популяции в зависимости от режима лечения.

Fig. 4. Results of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) in the ITT population according to treatment regimen.

шей части пациентов, идеей данного исследования было проведение полного объема лекарственного лечения на дооперационном этапе за счет лучшего функционального статуса по сравнению с послеоперационным состоянием у данной группы пациентов. В нашем исследовании в группе FOLFIRINOX 73,3 % пациентов завершили все курсы неоадъювантной химиотерапии (8 курсов) без отмены препаратов. В контрольной группе FLOT данный показатель составил 94,9 % (4 курса химиотерапии), при этом все 8 запланированных курсов химиотерапии перенесли только 71,2 % пациентов. В исследовании FLOT4-AIO наблюдалась такая же тенденция: 91 % пациентов в группе ECF/ECX (6 курсов периоперационной ХТ) и 90 % пациентов в группе FLOT (8 курсов) завершили все курсы предоперационной химиотерапии, при этом доля пациентов, завершивших все курсы, включая послеоперационные, была значительно ниже: 37 % и 46 %, соответственно [14]. Такая разница в группе FLOT в нашем исследовании и в FLOT4-AIO (72,1 % и 46 %) может быть связана с различиями в критериях включения. В исследование FLOT4-AIO включались пациенты с более низким функциональным статусом (ECOG 2), а также с локализацией опухоли в области КЭП Зиверт 1, что сопровождается большей частотой послеоперационных осложнений. Данные критерии были исключающими в нашем протоколе. В исследовании NeoFLOT 86,2 % пациентов получили 5/6 из 6 запланированных неоадъювантных курсов FLOT, что сопоставимо с результатами нашего исследования, учитывая меньшее общее количество проводимых курсов лечения в данном исследовании, и проведение всего лечения на дооперационном этапе [15]. В исследовании N. Homann все 8 стандартных периоперационных курсов химиотерапии по схеме FLOT получили 76,1 % пациентов, что соответствует результатам нашего исследования для группы FLOT (72,1 %) [7]. Медиана ВБП в нашем исследовании не достигнута. В группе FLOT однолетняя ВБП составила 67,5 %, расчетная двухлетняя ВБП – 61,4 %. Такие же результаты были получены в исследованиях NeoFLOT (однолетняя ВБП составила 67,2 %) и FLOT4 (однолетняя ВБП – 69 %, двухлетняя ВБП – 54 %). Также, что немаловажно, в исследовании NeoFLOT 72,4 % пациентов получили адъювантную химиотерапию по решению лечащего врача, которая не была запланирована по протоколу, в то время как в группе *per-protocol* FOLFIRINOX пациенты не получали адъювантное лечение в связи с чем полноценная интерпретация отдаленных результатов для непрямого сравнения с нашим исследованием ограничена [15].

В рамках анализа клинико-морфологических факторов прогноза выявлено неблагоприятное влияние на ВБП таких параметров как лимфоваскулярная и периневральная инвазия, а также ypN+, что соотносится с результатами других исследований, пре-

Таблица 2. Влияние достижения полного и частичного лечебного патоморфоза на ВБП (популяция *per-protocol*)
Table 2. Effect of achieving complete and partial treatment pathomorphosis on PFS (*per-protocol* population)

Шкала / Scale	Всего / Total *N* (%)	Однофакторный анализ / Single-factor analysis			Многофакторный анализ / Multivariate analysis		
		ОР / HR*	95% ДИ / CI	*p-value*	ОР / HR	95% ДИ / CI	*p-value*
Независимо от схемы лечения / Regardless of treatment regimen (*N* = 86)							
Becker (1a/b)	31 (36)	1,20	0,42–3,48	0,732	1,01	0,15–6,91	0,990
Mandard (1/2)	29 (33)	1,27	0,44–3,67	0,660	1,31	0,15–11,32	0,804
Лавникова / Lavnikova (3/4)	36 (41,9)	1,20	0,42–3,44	0,733	0,95	0,10–8,62	0,963
В группе FLOT / In the FLOT group (*N* = 42)							
Becker (1a/b)	20 (47,6)	0,80	0,23–2,84	0,729	0,60	0,06–6,43	0,670
Mandard (1/2)	17 (40,5)	0,91	0,26–3,23	0,887	1,19	0,11–12,86	0,885
Лавникова / Lavnikova (3/4)	23 (54,8)	0,90	0,26–3,10	0,863	1,20	0,10–13,83	0,885
В группе FOLFIRINOX / In the FOLFIRINOX group (*N* = 44)							
Becker (1a/b)	11 (25,0)	2,44	0,34–17,58	0,377	2,05	0,09–48,42	0,656
Mandard (1/2)	12 (27,3)	2,12	0,30–15,13	0,454	–	–	0,999
Лавникова / Lavnikova (3/4)	13 (29,5)	1,60	0,22–11,50	0,641	–	–	0,999

*ОР – отношение рисков / HR – hazard ratio.

имущественно ретроспективных. В работе Seshadri и соавт. было выявлено, что при РЖ в отсутствии поражения регионарных лимфоузлов независимыми неблагоприятными прогностическими факторами были инвазия в серозную оболочку стенки желудка и размер первичной опухоли более 3 см [18]. В нашем исследовании данные факторы не оказали статистически значимого влияния на ВБП независимо от схемы лечения, возможно, по причине высокой частоты cN+ (до 70 %), что было критерием исключения в индийском исследовании. В другом исследовании авторов из Тунисского университета Эль-Манар независимыми неблагоприятными прогностическими факторами у пациентов с неметастатическим РЖ при многофакторном анализе были поражение лимфоузлов (p = 0,03) и перстневидноклеточный тип опухоли (p = 0,039) [19]. В исследовании корейского медицинского университета поражение регионарных лимфоузлов также было наиболее значимым прогностическим фактором в отношении ВБП (p < 0,001), как и в нашем исследовании (p = 0,046) [20]. В корейском исследовании университета Ханянг было изучено влияние лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ (+)) при РЖ без поражения регионарных лимфоузлов (N0) и отдаленного метастазирования. Пациенты с N0/ЛВИ (+) или N1 имели более агрессивное течение процесса, чем пациенты с N0/ЛВИ (–) [21]. Относительно медианы ОВ статистически значимых различий между pN0/ЛВИ (–), pN0/ЛВИ (+) и pN1 выявлено не было. Медиана ВБП в группе pN0/ЛВИ (+) была значимо ниже по сравнению с группой pN0/ЛВИ (–) [p < 0,001], при этом разницы между группами pN0/ЛВИ(+) и pN1 не было (p = 0,216). В нашем исследовании наличие лимфатической и васкулярной инвазии также были статистически значимыми неблагоприятными прогностическими факторами (p = 0,014 и p = 0,0021, соответственно). Наличие периневральной инвазии также оказывало негативное влияние на ВБП по результатам подгруппового анализа в нашем исследовании. Периневральная инвазия является доказанным прогностически неблагоприятным параметром при солидных опухолях различных локализаций, в том числе и при резектабельном РЖ, что показано как в ретроспективных исследованиях, так и в мета-анализе (ОР = 1,371, p < 0,001) [22]. Необходимо отметить, что вышеописанные морфологические параметры были независимыми факторами неблагоприятного прогноза и не обуславливались используемой схемой лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тотальная НАХТ по схеме FOLFIRINOX при местнораспространенном РЖ и КЭП показала сопоставимые результаты ВБП при сравнении со стандартным периоперационным режимом FLOT. Однолетняя ВБП оказалась выше в группе FOLFIRINOX (90,4 % против 67,5 %), но разница была недостоверна (p = 0,29).

При этом относительная частота событий (прогрессирование или летальный исход) была ниже в группе FOLFIRINOX (ОШ = 0,40 [95 % ДИ, 0,16–0,97, p = 0,047]). Медиана ВБП не достигнута в обеих группах. Оба режима показывают приемлемую переносимость: все запланированные курсы химиотерапии в группе FOLFIRINOX завершили 73,3 % пациентов, в группе FLOT – 71,2 % (p = 0,86). Отдаленные результаты не имели прямой корреляции со степенью лечебного патоморфоза. При подгрупповом анализе факторов, влияющих на эффективность того или иного режима химиотерапии, выявлено не было. Неблагоприятными факторами независимо от схемы лечения были лимфоваскулярная, периневральная инвазия и поражение лимфатических узлов после проведенного лекарственного лечения на операционном материале.

Список источников

1. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. Lancet. 2016 Nov 26;388(10060):2654–2664. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30354-3
2. Августинович А. В., Афанасьев С. Г., Добродеев А. Ю., Волков М. Ю., Костромицкий Д. Н., Спирина Л. В., Черемисина О. В. Непосредственная эффективность и токсичность тотальной неоадъювантной химиотерапии резектабельного рака желудка. Сибирский онкологический журнал. 2022;21(1):114–119. https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19
3. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al., MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006 Jul 6;355(1):11–20. https://doi.org/10.1056/nejmoa055531
4. Агабабян Т. А., Силантьева Н. К., Скоропад В. Ю., Иванов С. А., Каприн А. Д., Комин Ю. А., и др. Возможности и ограничения КТ-оценки непосредственного эффекта неоадъювантной химиолучевой терапии рака желудка. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2019;6(4):92–101. https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-9
5. Маркович В. А., Тузиков С. А., Родионов Е. О., Попова Н. О., Цыганов М. М., Миллер С. В., и др. Комбинированное лечение больных раком желудка IV стадии с канцероматозом брюшины. Сибирский онкологический журнал. 2023;22(1):24–34. https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-1-24-34

6. Бобрышев А. А., Давыдов М. М., Нариманов М. Н., Поликарпова С. Б., Кирсанов В. Ю., Блиндарь В. Н. Роль адъювантной химиотерапии в лечении местнораспространенного рака желудка. Сибирский онкологический журнал. 2021;20(1):133–140. https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-1-133-140
7. Homann N, Pauligk C, Luley K, Werner Kraus T, Bruch HP, et al. Pathological complete remission in patients with oesophagogastric cancer receiving preoperative 5-fluorouracil, oxaliplatin and docetaxel. Int J Cancer. 2012 Apr 1;130(7):1706–1713. https://doi.org/10.1002/ijc.26180
8. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al.; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2012 Jan 28;379(9813):315–321. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61873-4
9. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol. 2011 May 1;29(13):1715–1721. https://doi.org/10.1200/jco.2010.33.0597
10. Tokunaga M, Sato Y, Nakagawa M, Aburatani T, Matsuyama T, Nakajima Y, Kinugasa Y. Perioperative chemotherapy for locally advanced gastric cancer in Japan: current and future perspectives. Surg Today. 2020 Jan;50(1):30–37. https://doi.org/10.1007/s00595-019-01896-5 Erratum in: Surg Today. 2020 Apr;50(4):424.
11. Machairas N, Charalampoudis P, Molmenti EP, Kykalos S, Tsaparas P, Stamopoulos P, Sotiropoulos GC. The value of staging laparoscopy in gastric cancer. Ann Gastroenterol. 2017;30(3):287–294. https://doi.org/10.20524/aog.2017.0133
12. Franz JL, Cruz AB Jr. The treatment of gastric cancer with combined surgical resection and chemotherapy. J Surg Oncol. 1977;9(2):131–137. https://doi.org/10.1002/jso.2930090206
13. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. Lancet Oncol. 2016 Dec;17(12):1697–1708. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30531-9
14. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al.; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet. 2019 May 11;393(10184):1948–1957. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32557-1
15. Schulz C, Kullmann F, Kunzmann V, Fuchs M, Geissler M, Vehling-Kaiser U, et al. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma-Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. Int J Cancer. 2015 Aug 1;137(3):678–685. https://doi.org/10.1002/ijc.29403
16. Obarevich E, Besova N, Trusilova E, Gorbunova V. Irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFIRINOX) as first-line therapy in advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal adenocarcinoma (G/GEA). Annals of Oncology. 2018;29(Suppl_8). https://doi.org/10.1093/annonc/mdy282.059
17. Park H, Jin RU, Wang-Gillam A, Suresh R, Rigden C, Amin M, et al. FOLFIRINOX for the Treatment of Advanced Gastroesophageal Cancers: A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020 Aug 1;6(8):1231–1240. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2020
18. Seshadri RA, Jayanand SB, Ranganathan R. Prognostic factors in patients with node-negative gastric cancer: an Indian experience. World J Surg Oncol. 2011 May 10;9:48. https://doi.org/10.1186/1477-7819-9-48
19. Itaimi A, Baraket O, Triki W, Ayed K, Bouchoucha S. Prognostic factors affecting survival and recurrence in gastric carcinoma. Cancer Rep Rev. 2018;2(6):1-4. https://doi.org/10.15761/crr.1000171
20. Park JM, Ryu WS, Kim JH, Park SS, Kim SJ, Kim CS, Mok YJ. Prognostic factors for advanced gastric cancer: stage-stratified analysis of patients who underwent curative resection. Cancer Res Treat. 2006 Feb;38(1):13–18. https://doi.org/10.4143/crt.2006.38.1.13
21. Lee JH, Kim MG, Jung MS, Kwon SJ. Prognostic significance of lymphovascular invasion in node-negative gastric cancer. World J Surg. 2015 Mar;39(3):732–739. https://doi.org/10.1007/s00268-014-2846-y
22. Deng J, You Q, Gao Y, Yu Q, Zhao P, Zheng Y, Fang W, Xu N, Teng L. Prognostic value of perineural invasion in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014 Feb 21;9(2):e88907. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088907

References

1. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. Lancet. 2016 Nov 26;388(10060):2654–2664. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30354-3
2. Avgustinovich AV, Afanasyev SG, Dobrodeev AYu, Volkov MYu, Kostromitsky DN, Spirina LV, Cheremisina OV. Short-term efficacy and toxicity of total neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2022;21(1):114–219. (In Russ.) https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19

3. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al., MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006 Jul 6;355(1):11–20. https://doi.org/10.1056/nejmoa055531
4. Agababyan TA, Silanteva NK, Skoropad VYu, Ivanov SA, Kaprin AD, Komin YuA, et al. Opportunities and limitations of CT - assessment of neoadjuvant chemoradiation therapy of gastric cancer. Research and Practical Medicine Journal. 2019;6(4):92–101. (In Russ.) https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-9
5. Markovich VA, Tuzikov SA, Rodionov EO, Popova NO, Tsyganov MM, Miller SV, et al. Combined modality treatment of patients with stage IV gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. Siberian Journal of Oncology. 2023;22(1):24–34. (In Russ.). https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-1-24-34
6. Bobryshev AA, Davudov MM, Narimanov MN, Polycarpova SB, Kirsanov VY, Blindar VN. The role of adjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021;20(1):133–140. (In Russ.). https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-1-133-140
7. Homann N, Pauligk C, Luley K, Werner Kraus T, Bruch HP, et al. Pathological complete remission in patients with oesophagogastric cancer receiving preoperative 5-fluorouracil, oxaliplatin and docetaxel. Int J Cancer. 2012 Apr 1;130(7):1706–1713. https://doi.org/10.1002/ijc.26180
8. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al.; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2012 Jan 28;379(9813):315–321. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61873-4
9. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol. 2011 May 1;29(13):1715–1721. https://doi.org/10.1200/jco.2010.33.0597
10. Tokunaga M, Sato Y, Nakagawa M, Aburatani T, Matsuyama T, Nakajima Y, Kinugasa Y. Perioperative chemotherapy for locally advanced gastric cancer in Japan: current and future perspectives. Surg Today. 2020 Jan;50(1):30–37. https://doi.org/10.1007/s00595-019-01896-5 Erratum in: Surg Today. 2020 Apr;50(4):424.
11. Machairas N, Charalampoudis P, Molmenti EP, Kykalos S, Tsaparas P, Stamopoulos P, Sotiropoulos GC. The value of staging laparoscopy in gastric cancer. Ann Gastroenterol. 2017;30(3):287–294. https://doi.org/10.20524/aog.2017.0133
12. Franz JL, Cruz AB Jr. The treatment of gastric cancer with combined surgical resection and chemotherapy. J Surg Oncol. 1977;9(2):131–137. https://doi.org/10.1002/jso.2930090206
13. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. Lancet Oncol. 2016 Dec;17(12):1697–1708. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30531-9
14. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al.; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet. 2019 May 11;393(10184):1948–1957. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32557-1
15. Schulz C, Kullmann F, Kunzmann V, Fuchs M, Geissler M, Vehling-Kaiser U, et al. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma-Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. Int J Cancer. 2015 Aug 1;137(3):678–685. https://doi.org/10.1002/ijc.29403
16. Obarevich E, Besova N, Trusilova E, Gorbunova V. Irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFIRINOX) as first-line therapy in advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal adenocarcinoma (G/GEA). Annals of Oncology. 2018;29(Suppl_8). https://doi.org/10.1093/annonc/mdy282.059
17. Park H, Jin RU, Wang-Gillam A, Suresh R, Rigden C, Amin M, et al. FOLFIRINOX for the Treatment of Advanced Gastroesophageal Cancers: A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020 Aug 1;6(8):1231–1240. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2020
18. Seshadri RA, Jayanand SB, Ranganathan R. Prognostic factors in patients with node-negative gastric cancer: an Indian experience. World J Surg Oncol. 2011 May 10;9:48. https://doi.org/10.1186/1477-7819-9-48
19. Itaimi A, Baraket O, Triki W, Ayed K, Bouchoucha S. Prognostic factors affecting survival and recurrence in gastric carcinoma. Cancer Rep Rev. 2018;2(6):1–4. https://doi.org/10.15761/crr.1000171
20. Park JM, Ryu WS, Kim JH, Park SS, Kim SJ, Kim CS, Mok YJ. Prognostic factors for advanced gastric cancer: stage-stratified analysis of patients who underwent curative resection. Cancer Res Treat. 2006 Feb;38(1):13–18. https://doi.org/10.4143/crt.2006.38.1.13
21. Lee JH, Kim MG, Jung MS, Kwon SJ. Prognostic significance of lymphovascular invasion in node-negative gastric cancer. World J Surg. 2015 Mar;39(3):732–739. https://doi.org/10.1007/s00268-014-2846-y
22. Deng J, You Q, Gao Y, Yu Q, Zhao P, Zheng Y, Fang W, Xu N, Teng L. Prognostic value of perineural invasion in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014 Feb 21;9(2):e88907. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088907

Информация об авторах:

Седова Мария Васильевна ✉ – врач-онколог дневного стационара лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5999-3164, SPIN: 7863-4915, AuthorID: 1009788, Scopus Author ID: 57222529320

Батов Максим Александрович – врач-ординатор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3780-4358, SPIN: 5850-7711, AuthorID: 110836, Scopus Author ID: 57200415997

Коломейцева Алина Андреевна – к.м.н., заведующая дневным стационаром лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6762-9511, SPIN: 1899-8316, AuthorID: 901712, Scopus Author ID: 57200539022

Хомяков Владимир Михайлович – к.м.н., руководитель торакоабдоминального отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8301-4528, SPIN: 4081-7701, AuthorID: 657885, Scopus Author ID: 56740937000

Волченко Надежда Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая отделом онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0421-4172, AuthorID: 290657, Scopus Author ID: 7004119203

Феденко Александр Александрович – д.м.н., профессор, заведующий отделом лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4927-5585, SPIN: 9847-7668, AuthorID: 823233, Scopus Author ID: 35344725600

Information about authors:

Mariya V. Sedova ✉ – MD, oncologist at the day hospital for the drug therapy of tumors, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5999-3164, SPIN: 7863-4915, AuthorID: 1009788, Scopus Author ID: 57222529320

Maxim A. Batov – Physician resident, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3780-4358, SPIN: 5850-7711, AuthorID: 110836, Scopus Author ID: 57200415997

Alina A. Kolomeytseva – Cand. Sci. (Medicine), Head of the day hospital for drug therapy of tumors P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6762-9511, SPIN: 1899-8316, AuthorID: 901712, Scopus Author ID: 57200539022

Vladimir M. Khomyakov – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Thoracoabdominal Department of the Department of Thoracoabdominal Oncosurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8301-4528, SPIN: 4081-7701, AuthorID: 657885, Scopus Author ID: 56740937000

Nadezhda N. Volchenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncomorphology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0421-4172, AuthorID: 290657, Scopus Author ID: 7004119203

Alexander A. Fedenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Drug Treatment of Tumors, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4927-5585, SPIN: 9847-7668, AuthorID: 823233, Scopus Author ID: 35344725600

Вклад авторов:

Седова М. В. – разработка концепции и дизайна, написание текста, сбор данных и обработка материала;
Батов М. А. – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных, доработка текста;
Коломейцева А. А. – анализ научной работы, доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания;
Хомяков В. М. – доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания;
Волченко Н. Н. – доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания;
Феденко А. А. – научное руководство, анализ научной работы, доработка текста, итоговые выводы; критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания.

Contribution of the authors:

Sedova M. V. – concept and design development, text writing, data collection and material processing;
Batov M. A. – material collection and processing, data analysis and interpretation, revision of the text;
Kolomeytseva A. A. – analysis of scientific work, revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content;
Khomyakov V. M. – revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content;
Volchenko N. N. – revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content;
Fedenko A. A. – scientific guidance, scientific work analysis, revision of the text, final conclusions; critical revision of the article for important intellectual content.

Исследования и практика в медицине 2023. Т. 10, № 3. С. 21-31
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-2
https://elibrary.ru/ZWKGVB
3.1.6. Онкология, лучевая терапия
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

BY 4.0

ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ЭУТИРЕОИДНОГО РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е. М. Франциянц[1], В. А. Бандовкина[1]✉, Л. Н. Ващенко[1], С. С. Тодоров[2], Н. Д. Черярина[1], А. М. Салатова[1], Л. П. Кучкина[1], Е. С. Босенко[1], Н. С. Сафорьян[1], Н. Д. Ушакова[1]

1. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
2. Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ valerryana@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Определение уровня тиреоидных гормонов (ТГ) и кортизола в крови у больных раком молочной железы (РМЖ) без ранее выявленной эндокринной патологии в анамнезе.

Пациенты и методы. Обследованы 25 больных первичных больных люминальным А РМЖ до и после оперативного удаления опухоли и 25 больных РМЖ с вторичным метастатическим поражением головного мозга. В сыворотке крови РИА методом определяли уровень общих и свободных форм ТГ (Т4, FT4, Т3 FT3) и кортизола.

Результаты. До лечения у всех больных РМЖ уровень Т3 был снижен в 1,3 раза, а FT3 повышен в 1,3 раза ($p < 0,05$) на фоне нормального содержания тиреотропного гормона (ТТГ). У 80 % пациенток концентрация кортизола в крови превышала норму в 2 раза, у 16 % пациенток уровень Т4 был выше нормы в 1,8 раза ($p < 0,05$). После удаления опухоли уровень FT3 у всех пациенток и кортизола у 40 % не отличался от нормы. Содержание Т4 у 40 % больных, а Т3 и ТТГ у 28 % женщин было выше нормы. Отличительной чертой больных с метастазами РМЖ в головной мозг оказались низкие показатели Т4 и кортизола у 36 % больных на фоне низкого уровня Т3.

Заключение. У всех больных РМЖ был выявлен синдром эутиреоидного расстройства – на фоне нормального содержания ТТГ в сыворотке крови низкий уровень Т3. Для первичных больных РМЖ были характерны высокие концентрации FT3 и кортизола, что могло способствовать пролиферации злокачественных клеток и снижению противоопухолевого иммунитета. У 1/3 пациенток с метастазами в головной мозг состояние усугублялось низким уровнем Т4 и кортизола, что могло свидетельствовать об истощении основных регуляторных систем и неблагоприятного прогноза течения заболевания у данной категории больных.

Ключевые слова:
рак молочной железы, тиреоидные гормоны, кортизол, эутиреоидный синдром

Для цитирования: Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Ващенко Л. Н., Тодоров С. С., Черярина Н. Д., Салатова А. М., Кучкина Л. П., Босенко Е. С., Сафорьян Н. С., Ушакова Н. Д. Особенности синдрома эутиреоидного расстройства у больных раком молочной железы. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(3): 21-31. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-2, EDN: ZWKGVB

Для корреспонденции: Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: valerryana@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2302-8271, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, ResearcherID: AAG-8708-2019

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 23.06.2023; одобрена после рецензирования 09.08.2023; принята к публикации 28.08.2023.

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Ващенко Л. Н., Тодоров С. С., Черярина Н. Д., Салатова А. М., Кучкина Л. П., Босенко Е. С., Сафорьян Н. С., Ушакова Н. Д., 2023

Research and Practical Medicine Journal. 2023. Vol. 10, No. 3. P. 21-31
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-2
https://elibrary.ru/ZWKGVB
Oncology, radiotherapy
ORIGINAL ARTICLE

CHARACTERISTICS OF EUTHYROID SICK SYNDROME IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

E. M. Frantsiyants[1], V. A. Bandovkina[1]✉, L. N. Vashchenko[1], S. S. Todorov[2], N. D. Cheryarina[1], A. M. Salatova[1], L. P. Kuchkina[1], E. S. Bosenko[1], N. S. Saforyan[1], N. D. Ushakova[1]

1. National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
2. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
✉ valerryana@yandex.ru

Abstract

Purpose. Determination of thyroid hormones (TH) and cortisol levels in blood in patients with breast cancer (BC) without previously detected endocrine pathology in the anamnesis.
Patients and methods. Twenty-five primary luminal A breast cancer patients before and after surgical removal of the tumour and 25 breast cancer patients with secondary metastatic brain lesions were examined. The levels of total and free forms of TH (T4, FT4, T3 FT3) and cortisol were determined in serum by RIA method.
Results. Before treatment in all patients with breast cancer the level of T3 was decreased 1.3 times and FT3 was increased 1.3 times ($p < 0.05$) against the background of normal TTH content. In 80 % of patients, blood cortisol concentration was 2 times higher than normal, and in 16 % of patients, T4 level was 1.8 times higher than normal ($p < 0.05$). After tumour removal, FT3 levels in all patients and cortisol levels in 40 % of patients did not differ from normal. T4 content in 40 % of patients, and T3 and TTH in 28 % of women were above normal. A distinctive feature of patients with brain metastases of breast cancer was low T4 and cortisol levels in 36 % of patients against the background of low T3 levels.
Conclusions. Euthyroid sick syndrome was detected in all patients with BC: low serum T3 levels against the background of normal serum levels of TTH. Patients with primary BC were characterized by high concentrations of FT3 and cortisol, which could promote proliferation of malignant cells and decrease antitumour immunity. The condition of 1/3 of patients with brain metastases was aggravated by low levels of T4 and cortisol which could indicate the depletion of the main regulatory systems and an unfavorable disease prognosis.

Keywords:
breast cancer, thyroid hormones, cortisol, euthyroid sick syndrome

For citation: Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Vashchenko L. N., Todorov S. S., Cheryarina N. D., Salatova A. M., Kuchkina L. P., Bosenko E. S., Saforyan N. S., Ushakova N. D. Characteristics of euthyroid sick syndrome in patients with breast cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(3):21-31. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-2, EDN: ZWKGVB

For correspondence: Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Pathogenesis of Malignant Tumors Research, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: valerryana@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2302-8271, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, ResearcherID: AAG-8708-2019

Compliance with ethical standards: the ethical principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013) were followed. Informed consent was obtained from all study participants.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 23.06.2023; approved after reviewing 09.08.2023; accepted for publication 28.08.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром эутиреоидной дисфункции также известен как синдром нетиреоидных расстройств и относится к изменениям в тестах функции щитовидной железы, демонстрирующим низкий уровень общего или свободного трийодтиронина на фоне низкого или нормального содержания тиреотропного гормона (ТТГ). Синдром эутиреоидного расстройства связывают с временными изменениями в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси на фоне серьезных заболеваний, голодания или стресса, когда организм пытается изменить свой метаболический фон для сохранения гомеостаза [1]. Нетиреоидное расстройство, которое возникает в ответ на какое-либо состояние или заболевание, может быть адаптивным, как, например, при голодании, так и неадекватным и связанным с риском неблагоприятных исходов [2].

Известно, что с одной стороны заболевания, напрямую не связанные со щитовидной железой, могут изменять метаболизм тиреоидных гормонов (ТГ), с другой стороны – дисфункция щитовидной железы может влиять на риск возникновения той или иной патологии [3]. Существуют многочисленные клинические и эпидемиологические исследования о связи заболеваний щитовидной железы и рака молочной железы (РМЖ), однако сведения крайне противоречивы [4]. Одни авторы говорят о повышающей риск возникновения РМЖ роли гипотиреоза и снижающей – гипотиреоза [5], другие – о неблагоприятном влиянии гипотиреоза на прогноз и метастазирование злокачественной опухоли [6, 7], третьи не находят коррелятивных связей [8]. С одной стороны, это может быть связано с отсутствием специфических симптомов, «маскировкой» клинических проявлений тиреоидной дисфункции при развитии нетиреоидного рака, различными стадиями заболевания, а также возможными возрастными изменениями в функционировании щитовидной железы [9]. С другой стороны, злокачественные опухоли являются системным заболеванием и даже до ранних клинических проявлений оказывают влияние на организм, который в свою очередь отвечает изменениями работы регуляторных осей, в том числе и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, что также накладывает свой «отпечаток» на гормональный фон. Тот факт, что рост различных злокачественных опухолей влияет на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную и надпочечниковую регуляторные оси был неоднократно показан в экспериментальных исследованиях [10–14].

Необходимость исследования работы щитовидной железы и надпочечников при патологии молочной железы подтверждается тем, что за счет синергического действия рецепторов половых стероидов, глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов происходит регуляция сайтов связывания ДНК, что может приводить к специфическим изменениям в ответе каждого гена-мишени [15]. Кроме того, были обнаружены доказательства перекрытия как негеномных, так и геномных действий гормонов щитовидной железы в клетках РМЖ и перекрестного связывания с другими гормонами, такими как эстрогены и тестостерон [16, 17]. Известно, также, что тиреоидные гормоны способны преодолевать гематоэнцефалический барьер, что необходимо для нормального развития мозга, в результате чего любая дисфункция щитовидной железы в свою очередь сказывается и на функции мозга [5].

Целью данного исследования явилось определение уровня ТГ и кортизола в крови у больных РМЖ без ранее выявленной эндокринной патологии в анамнезе.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 25 больных первичным люминальным А РМЖ до и после оперативного лечения и 25 больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга, выявленным в сроки от 1 года до 3 лет после проведенного комбинированного противоопухолевого лечения. Средний возраст пациенток составил 53,5 ± 3,1 лет. Первичные больные имели преимущественно IIA стадию процесса – распространенность $T_2N_0M_0$, морфологическая структура опухоли была представлена инфильтрирующим протоковым раком с G2 дифференцировкой. Объем оперативного вмешательства первичных больных заключался в радикальной мастэктомии по Маддену. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Все пациентки не имели в анамнезе эндокринной патологии и не проходили лечение гормональными препаратами. Клинических проявлений дисфункции щитовидной железы и надпочечников в анамнезе не выявлено.

Всем больным в образцах периферической крови на этапах до лечения и через 14 дней после оперативного удаления опухоли с использованием стандартных наборов РИА методом (Иммунотех, Чехия) определяли содержание ТТГ, общей и свободной формы тироксина (Т4 и FT4) и трийодтиронина (Т3 и FT3), а также кортизола. В качестве нормы использовали показатели в крови 20 условно здоровых доноров аналогичного возраста. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 10.0.

Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценка достоверности различий между показателями в сравниваемых группах осуществлялась параметрическим методом по t-критерию Стьюдента и непараметрическим методом – критерием Манна-Уитни в зависимости от наличия или отсутствия нормальности распределения. Критический уровень значимости – $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования содержания ТГ и кортизола в крови у первичных больных до и после оперативного удаления опухоли представлены в таблице. Оказалось, что у всех первичных больных РМЖ до лечения уровень ТТГ в образцах крови не имел значимых отличий от показателей нормы. В тоже время у 16 % пациенток в крови выявлен повышенный в 1,8 раза ($p < 0,05$) уровень общей формы тироксина без значимых изменений FT4. У остальных 84 % женщин уровень как общего Т4, так и его свободной формы не отличался от нормы.

Содержание в крови общей формы Т3 у всех пациенток до лечения оказалось снижено в 1,3 раза ($p < 0,05$), но уровень FT3 оказался выше показателей нормы в 1,26 раза ($p < 0,05$).

Расчет соотношения концентрации, циркулирующих биологически инертных (общих форм) и биологически активной свободной фракций показал, что на фоне злокачественного роста у больных РМЖ у подавляющего большинства больных РМЖ (84 %) величина индекса Т4/FT4 оставалась на физиологическом уровне, при этом в небольшом числе наблюдений (16 %) она превышала показатель у здоровых женщин в 2 раза, но Т3/FT3 был снижен относительно нормы в 1,6 раза ($p < 0,05$). Для биологически активных фракций величина индекса FT4/FT3 была снижена по сравнению с нормой у больных РМЖ до лечения в 1,4 раза ($p < 0,05$), а соотношение общих форм показало, что у больных РМЖ до лечения только у 16 % пациенток отмечено повышение индекса Т4/Т3 в 2,3 раза с сохранением нормального показателя в подавляющем большинстве случаев.

Нами было установлено, что у 80 % больных РМЖ до лечения уровень кортизола в крови превышал норму в 2 раза и только у 20 % пациенток не имел значимых отличий от показателей у здоровых женщин.

После оперативного удаления опухоли у 40 % больных РМЖ (против 16 % до лечения) установлено повышенное в 1,7 раза содержание Т4 в крови, у остальных 60 % пациенток уровень Т4 не отличался от показателей нормы. Кроме того, у 28 % больных уровень Т3 превысил в 2,1 раза норму и в 2,8 раза показатели у больных до лечения.

После оперативного удаления опухоли у 28 % обследованных женщин установлено увеличение уровня, циркулирующего ТТГ в 2,1 раза в сравнении с нормой и показателями до лечения, а у 72 % пациенток его концентрация в крови и оставалась на уровне здоровых людей.

Что касается свободных форм тиреоидных гормонов, содержание FT4 в крови не имело статистически значимого отличия от исходного показателя с достоверной тенденцией к снижению в 1,3 раза ($p < 0,05$) относительно показателей в норме. Исходно повышенный уровень FT3 после операции снизился в 1,4 раза ($p < 0,05$) и не имел значимых отличий от показателей нормы.

Расчет коэффициентов соотношения тиреоидных фракций у пролеченных женщин выявил преимущественно повышение величины индексов в разной степени в сравнении с их значением до лечения. При этом наиболее выраженной оказалась развившаяся в результате лечения диспропорция в соотношении Т4/FT4: у 16 % больных данный коэффициент оставался выше нормы в 2,2 раза, тогда как у 84 % пациенток выявлено повышение в 1,5 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями до лечения и в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с нормой.

В противоположность этому увеличение индекса Т3/FT3 привело к его нормализации у 72 % больных, но увеличение в 2,4 раза в 28 % случаях в сравнении с нормой и в 1,5 раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями. Что касается влияния удаления опухоли на соотношение общих форм обоих тиреоидных гормонов, то у всех пациенток данный индекс не отличался от нормы и исходных показателей. Однако у 16 % больных проведенное лечение снизило исходно повышенный показатель Т4/Т3 в более чем 2 раза. Индекс FT4/FT3 у всех пролеченных больных не отличалось от нормы.

После удаления опухоли у 60 % больных уровень кортизола в сыворотке крови оставался повышенным в 2 раза, но у 40 % (против 20 % до лечения) уровень гормона нормализовался.

Влияние метастатического процесса в головном мозге на состояние тиреоидного гомеостаза по ряду позиций существенно отличалось от выявленного при первичном РМЖ (таблица). Так, у 36 % женщин выявлено снижение уровня Т4 в 1,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с нормой, тогда как первичный РМЖ у 16 % женщин сочетался с выраженной гипертироксинемией. У 64 % больных развитие метастатического очага в мозге не повлияло на уровень общего Т4 в крови относительно показателей здоровых людей. Обнаруженный у больных РМЖ с метастазами в мозг

неоднозначный статус общего Т4 был сопряжен с нормальным содержанием ТТГ в сыворотке крови.

Несмотря на то, что низкий уровень циркулирующего общего Т4 на фоне метастатического процесса отмечен только у части обследованных, для всех пациенток как с нормальным, так и низким его содержанием был характерен сниженный в 2 раза по сравнению с нормой уровень общего Т3. Развитие у больных церебрального метастатического процесса не сопровождалось, в отличие от первичного РМЖ, нарушением уровня в крови свободных фракций FT3, который на фоне первичного процесса в молочной железе превышал норму.

Также были выявлены отличия, вызванные метастатическим процессом, в сравнении с первичным РМЖ в соотношении общих и свободных фракций тиреоидных гормонов. Если у первичных больных РМЖ в 84 % случаев Т4/FT4 не отличалось, а у 16 % превышал показатели нормы, то у 36 % женщин с метастазами РМЖ в головной мозг коэффициент Т4/FT4 был снижен в 1,7 раза ($p < 0,05$) и только у 64 % больных не имел отличий от показателей у здоровых доноров. У 64 % женщин на фоне метастазирования РМЖ в мозг индекс Т4/Т3, в отличие от нормальных величин у 84 % больных первичным РМЖ, в 2,2 раза превысил его величину в норме при том, что у остальных 36 % его величина не отличалась от показателей здоровых людей.

Нарушение при метастазировании общей продукции трийодтиронина также, как и при первичном РМЖ, привело к снижению индекса Т3/FT3 в 1,9 раза по сравнению с нормой ($p < 0,05$).

Метастатический процесс в сравнении с первичным РМЖ сочетался также с рядом особенностей в нарушении у больных глюкортикоидного гомеостаза, выразившихся в более широком диапазоне возникших на его фоне системных сбоев. Прежде всего, у обследованных женщин, в отличие от первичных больных РМЖ, в 36 % наблюдений была обнаружена гипокортизолемия с падением уровня кортизола в крови в 4,8 раза ниже показателя у здоровых людей. Одновременно с этим число выявленных случаев

Таблица. Содержание тиреоидных гормонов, ТТГ и кортизола в крови первичных больных раком молочной железы до и после лечения, и у пациенток с вторичным метастатическим процессом (*M ± m*)
Table. Thyroid hormones, TTH and cortisol content in the blood of primary breast cancer patients before and after treatment and in patients with secondary metastatic process (*M ± m*)

Гормоны / Hormones	Больные РМЖ до лечения (*N* = 25) / BC patients before treatment (*N* = 25)	Больные РМЖ после удаления опухоли (*N* = 25) / BC patients after tumour extraction (*N* = 25)	Больные с mts РМЖ (*N* = 25) / Patients with metastases from BC (*N* = 25)	Здоровые доноры (*N* = 20) / Healthy donors (*N* = 20)
ТТГ, μМЕ/л/ TSH, μME/l	1,80 ± 0,30	1,9 ± 0,3 (72 %) 3,8 ± 0,5[1,2] (28 %)	1,94 ± 2,3	1,81 ± 0,20
Т4 нмоль/л / T4 nmol/l	100,81 ± 6,70 (84 %) 206,70 ± 18,0[1] (16 %)	129,1 ± 7,1[2] (60 %) 200,0 ± 11,0[1](40 %)	127,8 ± 3,8 (64,28 %) 73,6 ± 2,0[1,2] (35,72 %)	116,39 ± 3,17
FT4, пмоль/л / FT4 pmol/l	14,80 ± 0,60	13,1 ± 0,4	18,6 ± 2,3	16,97 ± 1,90
Т3, нмоль/л / T3 nmol/l	1,60 ± 0,08[1]	1,87 ± 0,09 (72 %) 4,4 ± 0,3[1,2] (28 %)	1,07 ± 0,07[1,2]	2,11 ± 0,12
FT3, пмоль/л / FT3 pmol/l	4,90 ± 0,10[1]	3,60 ± 0,08[2]	3,95 ± 0,3[2]	3,90 ± 0,29
Кортизол / cortisol	681,1 ± 44[1] (80 %) 360,8 ± 22 (20 %)	678,0 ± 39,2[1] (60 %) 420,0 ± 27,2[1] (40 %)	70,8 ± 6,9[1,2] (36 %) 773,33 ± 31,9[1] (20 %) 341,66 ± 18,1 (44 %)	342,30 ± 17.0
Т4/FT4	6,81 ± 0,63 (84 %) 14,01 ± 1,2[1] (16 %)	9,9 ± 0,91[1] (84 %) 15,3 ± 1,4[1] (16 %)	6,87 ± 0,65 (64 %) 4,0 ± 0,4 (36 %)	6,86 ± 0,65
Т3/FT3	0,33 ± 0,03[1]	0,5 ± 0,05 (72 %) 1,2 ± 0,10 (28 %)	0,27 ± 0,02	0,54 ± 0,05
Т4/Т3	63,0 ± 4,7 (84 %) 128,8 ± 9,5[1] (16 %)	60,1 ± 6,0	119,4 ± 10,1 (64 %) 68,8 ± 6,3 (36 %)	55,17 ± 5,1
FT4/FT3	3,02 ± 0,28[1]	3,6 ± 0,32	4,71 ± 0,44	4,35 ± 0,31

Примечание: статистически достоверное отличие от показателя: 1 – у здоровых; 2 – от показателей при РМЖ до лечения ($p < 0,05$).
Note: statistically significant difference from the index: 1 - in healthy subjects; 2 - from the indexes in pre-treatment breast cancer ($p < 0.05$).

гиперпродукции гормона, которое при первичном РМЖ достигало 84 %, в группе с метастазами было всего 20 %. На фоне метастатического опухолевого роста у 44 % пациенток была сохранена нормальная глюкокортикоидная функция надпочечников.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты, общепринятый в практике эндокринологов метод исследования только уровня ТТГ у больных РМЖ оказался неинформативным, так как у всех первичных пациенток с опухолями, а также с метастатическим поражением головного мозга содержание тиреотропина в сыворотке крови не имело значимых отличий от нормы. В тоже время очевидно, что абсолютно у всех больных РМЖ были выявлены те или иные изменения в содержании общих и свободных форм тиреоидных гормонов. Мы предполагаем, что для всех обследованных больных РМЖ был характерен синдром эутиреоидного расстройства, при этом у первичных больных оказался снижен только уровень общего Т3, тогда как у пациенток с метастазами состояние усугублялось, и было выявлено более выраженное снижение Т3, по сравнению с первичными больными, а также низкие значения Т4 в 36 % случаев. Однако, к синдрому эутиреоидного расстройства, который можно считать реакцией организма на опухолевую болезнь у первичных больных РМЖ добавился еще ряд симптомов, которые, очевидно были обусловлены спецификой злокачественного процесса – повышенный уровень в сыворотке крови свободного трийодтиронина и кортизола (у 80 % больных).

Известно, что содержание в крови общих форм тиреоидных гормонов отражает как тиреоидпродуцирующую функцию щитовидной железы, так и связывающую способность транспортных белков крови, но не характеризует их активность в отношении тканей-мишеней, проявляемую только свободными, доступными для клеток биологически функциональными формами, на долю которых в крови приходится лишь небольшая часть от общего количества гормонов, поступающих в циркуляцию из щитовидной железы и периферических тканей [18]. Мы предполагаем, что выявленная до лечения у 16 % обследованных больных РМЖ гипертироксинемия была обусловлена иными, не связанными с изменением функции железы, причинами. Это могли быть нарушения работы печени, снижающие захват Т4 из крови, либо повышение концентрации и/или связывающей способности транспортных белков крови [19]. В то же время уровень циркулирующего общего Т3 контролируется главным образом состоянием экстратиреоидной йодтиронин-селено-дейодиназной системы, трансформирующей Т4 в Т3 [20], в связи с чем обнаруженное у больных РМЖ снижение общего Т3 можно рассматривать как обусловленную патологическими событиями реакцию организма, связанную с нарушением периферического метаболизма тиреоидных гормонов – синдром нетиреоидной патологии. Изменения тиреоидного статуса, характерные для эутиреоидного расстройства, были установлены у крыс с перевивной карциномой Герена в эксперименте [12].

Согласно данным литературы, изменения активности дейодиназ при развитии новообразований происходят как в неповрежденных тканях организма, так и непосредственно в доброкачественных и злокачественных опухолях, в том числе и в ткани РМЖ [20, 21].

В настоящем исследовании у всех пациенток с первичным РМЖ до удаления опухоли в сыворотки крови выявлено повышенное содержание FT3 на фоне сниженного Т3 и нормального уровня ТТГ. Поскольку ТТГ-секретирующая функция гипофиза регулируется свободными гормонами, повышение у женщин с РМЖ концентрации в крови свободного FT3, при сохранении физиологически нормальной продукции ТТГ свидетельствовало, вероятно, о сбое порога чувствительности тиреотрофов к их регулирующему воздействию.

Оценивая повышенные уровни циркулирующего FT3 у больных РМЖ до лечения, обнаруженные на фоне нормального содержания в крови ТТГ, можно констатировать, что опухолевый рост в молочной железе у обследованных женщин был сопряжен с нарушением регуляторных связей гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси с одной стороны и с особым состоянием FT3-тиреотоксикоза, не связанным со снижением ТТГ-продуцирующей функции гипофиза, как это происходит при гипертиреозе у больных с заболеванием щитовидной железы с другой стороны.

Полученные данные позволили рассматривать тиреоидный статус больных РМЖ как сложное состояние, сочетающее в себе синдром эутиреоидного расстройства и FT3-тиреотоксикоз, что согласуется с литературными данными о способности тиреоидных гормонов негеномно воздействовать на поверхности раковых клеток на интегрин αvβ3, вызывая пролиферацию опухоли. В случае клеток рака молочной железы, положительных по рецептору эстрогена (ERα), к которому относились наши больные, ТГ через интегрин способствуют ERα-зависимому росту рака даже в отсутствие эстрогенов [17].

Что касается исследования тиреоидного статуса через 2 нед. после удаления опухоли, то практически у 1/3 больных выявлен рост уровня ТТГ, что могло свидетельствовать о стимуляции тиреоидной оси в ответ на операционный стресс, с повышением у ча-

сти больных уровня общих, но не свободных форм Т4 и Т3. В тоже время нормализация показателей FT3 у всех женщин после хирургического лечения, учитывая известную роль FT3 как в качестве основного тиреоидного регулятора многочисленных процессов, так и накапливающиеся данные об участии гормона в опухолевом росте, можно рассматривать в качестве положительного эндогенного фактора, обусловленного удалением опухоли. Еще одним из благоприятных факторов удаления опухоли можно считать нормальное содержание кортизола в крови у 40 % больных, по сравнению с 20 % до лечения.

Ткани головного мозга сильно отличаются от любых других тканей, а их микросреда включает ниши стволовых клеток и гематоэнцефалический барьер. Метастазы опухолей в головной мозг смертельны, они оставляют пациентам очень короткое время выживания. У всех пациенток метастазы развивались на фоне тиреоидного дисбаланса с низкими уровнями в крови общего Т3, что указывало на ингибирующее влияние метастатической болезни мозга на экстратиреоидный метаболизм тироксина с образованием трийодтиронина. Выявленное у пациенток с метастазами РМЖ низкое содержание общего Т3 по направленности нарушения гормонобразования под влиянием опухолевого роста не отличалось от обнаруженной у пациенток с первичным РМЖ, однако, было более выражено, поэтому можно считать развитие метастатического процесса более агрессивным в сравнении с первичным опухолевым ростом, фактором воздействия на состояние селен-дейодиназной тканевой системы, конвертирующей Т4 в Т3. Также у 36 % пациенток выявлено снижение уровня Т4 в сыворотке крови. Отсутствие изменения ТТГ-продуцирующей функции гипофиза свидетельствовало о вызванных развитием метастазов у сбоев регуляторных механизмов, обеспечивающих нормальный ответ секреторной функции щитовидной железы на ТТГ, а также ответственных за поддержание в физиологических границах системной концентрации общего тироксина.

Поскольку соотношение Т4/FT4 отражает резервную функцию транспортных белков крови, его разнонаправленная динамика у больных РМЖ с первичным и метастатическим процессом может указывать также на разный характер вызываемых данными процессами сдвигов белкового состава крови.

Вызванные острым стрессом или критическим заболеванием синдромы эутиреоидного расстройства очень разнообразны и у больных со злокачественными опухолями молочной железы имеют отличия как от эндокринологических заболеваний щитовидной железы, так и от состояний у тяжелых пациенток без онкологической патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у всех пациентов (как первичных больных РМЖ, так и с метастатическим поражением головного мозга) был выявлен синдром эутиреоидного расстройства, когда на фоне нормального содержания ТТГ в сыворотке крови определяли низкий уровень общего Т3. У 1/3 пациенток с метастатическим поражением головного мозга состояние усугублялось низким уровнем в сыворотки крови общего Т4 и кортизола, что могло свидетельствовать об истощении основных регуляторных систем и неблагоприятного прогноза течения заболевания у данной категории больных. Для первичных больных люминальным А РМЖ также были характерны высокие концентрации свободной активной формы трийодтиронина и кортизола, что могло способствовать пролиферации злокачественных клеток и снижению противоопухолевого иммунитета. Удаление опухоли на сроках через 2 недели приводило к нормализации изначально повышенного активного FT3 у пациенток, снижая гипертиреоидный и гиперглюкокортикоидный фон.

Необходимо дальнейшее изучение тиреоидного и глюкокортикоидного фона у больных РМЖ на различных этапах лечения вне зависимости от наличия в анамнезе патологии щитовидной и надпочечниковой железы.

Список источников

1. Krug N, Bercker S, Busch T, Friese S, Jahn N, Voelker MT. Non-thyroidal Illness Syndrome (NTIS) is no independent predictor for mortality in ICU patients. BMC Anesthesiol. 2023 Mar 31;23(1):103. https://doi.org/10.1186/s12871-023-02015-1 .
2. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. Thyroid. 2014 Oct;24(10):1456–1465. https://doi.org/10.1089/thy.2014.0201
3. Nistal-Nuño B. Euthyroid sick syndrome in paediatric and adult patients requiring extracorporeal circulatory support and the role of thyroid hormone supplementation: a review. Perfusion. 2021 Jan;36(1):21–33. https://doi.org/10.1177/0267659120914136
4. Baldini E, Lauro A, Tripodi D, Pironi D, Amabile MI, Ferent IC, et al. Thyroid Diseases and Breast Cancer. J Pers Med. 2022 Jan 25;12(2):156. https://doi.org/10.3390/jpm12020156

5. Hercbergs A, Mousa SA, Lin HY, Davis PJ. What is thyroid function in your just-diagnosed cancer patient? Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Feb 17;14:1109528. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1109528
6. Gauthier BR, Sola-García A, Cáliz-Molina MÁ, Lorenzo PI, Cobo-Vuilleumier N, Capilla-González V, Martin-Montalvo A. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. Aging Cell. 2020;19:e13260. https://doi.org/10.1111/acel.13260
7. Lasa M, Contreras-Jurado C. Thyroid hormones act as modulators of inflammation through their nuclear receptors. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Aug 8;13:937099. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.937099
8. Tran TV, Maringe C, Benitez Majano S, Rachet B, Boutron-Ruault MC, Journy N. Thyroid dysfunction and breast cancer risk among women in the UK Biobank cohort. Cancer Med. 2021 Jul;10(13):4604–4614. https://doi.org/10.1002/cam4.3978
9. Козлова М. Б., Франциянц Е. М., Владимирова Л. Ю., Анапалян В. Х., Бандовкина В. А., Светицкая Я. В., и др. Тиреоидный и глюкокортикоидный статус у больных со злокачественной и доброкачественной патологией молочных желез. Сибирский онкологический журнал. 2009;4:52–56.
10. Кит О. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Шихлярова А. И., Горошинская И. А., и др. Изменение содержания гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси при росте опухоли в самостоятельном и первично-множественном варианте на фоне коморбидной патологии. Сибирский онкологический журнал. 2022;21(5):82–89. https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-5-82-89
11. Кит О. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Черярина Н. Д. Половые различия функционирования щитовидной железы в динамике роста перевивной меланомы B16/F10 у мышей. Российский онкологический журнал. 2016;21(5):253–258. https://doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-253-258
12. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Черярина Н. Д., Салатова А. М., Аракелова А. Ю. Влияние роста перевивной карциномы герена у крыс на активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой регуляторных осей организма. Современные проблемы науки и образования. 2022;2:134. https://doi.org/10.17513/spno.31680
13. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., и др. Изменение патофизиологии роста опухоли и функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у крыс обоего пола при развитии карциномы Герена на фоне гипотиреоза. Южно-Российский онкологический журнал. 2022;3(4):26–39. https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3
14. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Погорелова Ю. А., Черярина Н. Д., и др. Роль факторов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и катехоламинов при самостоятельном и первично-множественном вариантах роста опухоли Исследования и практика в медицине. 2022;9(4):52–62. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-5
15. Ren B, Zhu Y. A New Perspective on Thyroid Hormones: Crosstalk with Reproductive Hormones in Females. Int J Mol Sci. 2022 Feb 28;23(5):2708. https://doi.org/10.3390/ijms23052708
16. Liu YC, Yeh CT, Lin KH. Molecular Functions of Thyroid Hormone Signaling in Regulation of Cancer Progression and Anti-Apoptosis. Int J Mol Sci. 2019 Oct 9;20(20):4986. https://doi.org/10.3390/ijms20204986
17. Hercbergs A, Lin HY, Mousa SA, Davis PJ. (Thyroid) Hormonal regulation of breast cancer cells. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jan 11;13:1109555. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1109555
18. Tanoue R, Kume I, Yamamoto Y, Takaguchi K, Nomiyama K, Tanabe S, Kunisue T. Determination of free thyroid hormones in animal serum/plasma using ultrafiltration in combination with ultra-fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr A. 2018 Mar 2;1539:30–40. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.01.044
19. Chakravarthy V, Ejaz S. Thyroxine-Binding Globulin Deficiency. 2019 Nov 22. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 31334994
20. Goemann IM, Marczyk VR, Romitti M, Wajner SM, Maia AL. Current concepts and challenges to unravel the role of iodothyronine deiodinases in human neoplasias. Endocr Relat Cancer. 2018 Dec 1;25(12):R625–R645. https://doi.org/10.1530/erc-18-0097
21. Salvatore D. Deiodinases and stem cells: an intimate relationship. J Endocrinol Invest. 2018 Jan;41(1):59–66. https://doi.org/10.1007/s40618-017-0737-4

References

1. Krug N, Bercker S, Busch T, Friese S, Jahn N, Voelker MT. Non-thyroidal Illness Syndrome (NTIS) is no independent predictor for mortality in ICU patients. BMC Anesthesiol. 2023 Mar 31;23(1):103. https://doi.org/10.1186/s12871-023-02015-1 .
2. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. Thyroid. 2014 Oct;24(10):1456–1465. https://doi.org/10.1089/thy.2014.0201
3. Nistal-Nuño B. Euthyroid sick syndrome in paediatric and adult patients requiring extracorporeal circulatory support and the role of thyroid hormone supplementation: a review. Perfusion. 2021 Jan;36(1):21–33. https://doi.org/10.1177/0267659120914136
4. Baldini E, Lauro A, Tripodi D, Pironi D, Amabile MI, Ferent IC, et al. Thyroid Diseases and Breast Cancer. J Pers Med. 2022 Jan 25;12(2):156. https://doi.org/10.3390/jpm12020156

5. Hercbergs A, Mousa SA, Lin HY, Davis PJ. What is thyroid function in your just-diagnosed cancer patient? Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Feb 17;14:1109528. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1109528
6. Gauthier BR, Sola-García A, Cáliz-Molina MÁ, Lorenzo PI, Cobo-Vuilleumier N, Capilla-González V, Martin-Montalvo A. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. Aging Cell. 2020;19:e13260. https://doi.org/10.1111/acel.13260
7. Lasa M, Contreras-Jurado C. Thyroid hormones act as modulators of inflammation through their nuclear receptors. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Aug 8;13:937099. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.937099
8. Tran TV, Maringe C, Benitez Majano S, Rachet B, Boutron-Ruault MC, Journy N. Thyroid dysfunction and breast cancer risk among women in the UK Biobank cohort. Cancer Med. 2021 Jul;10(13):4604–4614. https://doi.org/10.1002/cam4.3978
9. Kozlova MB, Frantziyantz EM, Vladimirova LYu, Anapalyan VKh, Bandovkina VA, Svetitskaya YaV, et al. Thyroid and glucocorticoid status of patients with benign and malignant pathology of the breast. Siberian Journal of Oncology. 2009;4:52–56. (In Russ.).
10. Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Bandovkina VA, Shikhlyarova AI, Goroshinskaya IA, et al. Changes in the content of hormones of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in growth of single and multiple primary tumors in the presence of comorbidity. Siberian Journal of Oncology. 2022;21(5):82–89. (In Russ.). https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-5-82-89
11. Kit OI, Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Cheryarina ND. Gender differences in the function of thyroid gland in the dynamics of the growth of transplantable B16/F10 melanoma in mice. Russian Journal of Oncology. 2016;21(5):253–258. (In Russ.). https://doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-253-258
12. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Cheryarina ND, Salatova AM, Arakelova AY. Influence of transplantable Guerin's carcinoma in rats on activity of hypothalamic-pituitary-thyroid and hypothalamic-pituitary-adrenal regulatory axes of the body. C Modern Problems of Science and Education . 2022;2:134. (In Russ.). https://doi.org/10.17513/spno.31680
13. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Surikova EI, Neskubina IV, Pogorelova Yu A, et al. Changes in pathophysiology of tumor growth and functional activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in rats of both sexes with the development of Guerin's carcinoma on the background of hypothyroidism. South Russian Journal of Cancer. 2022;3(4):26–39. https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3
14. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Surikova EI, Pogorelova YuA, Cheryarina ND, et al. Role of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and catecholamine factors in independent and primary multiple types of tumor growth. Research and Practical Medicine Journal. 2022;9(4):52–62. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-5
15. Ren B, Zhu Y. A New Perspective on Thyroid Hormones: Crosstalk with Reproductive Hormones in Females. Int J Mol Sci. 2022 Feb 28;23(5):2708. https://doi.org/10.3390/ijms23052708
16. Liu YC, Yeh CT, Lin KH. Molecular Functions of Thyroid Hormone Signaling in Regulation of Cancer Progression and Anti-Apoptosis. Int J Mol Sci. 2019 Oct 9;20(20):4986. https://doi.org/10.3390/ijms20204986
17. Hercbergs A, Lin HY, Mousa SA, Davis PJ. (Thyroid) Hormonal regulation of breast cancer cells. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jan 11;13:1109555. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1109555
18. Tanoue R, Kume I, Yamamoto Y, Takaguchi K, Nomiyama K, Tanabe S, Kunisue T. Determination of free thyroid hormones in animal serum/plasma using ultrafiltration in combination with ultra-fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr A. 2018 Mar 2;1539:30–40. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.01.044
19. Chakravarthy V, Ejaz S. Thyroxine-Binding Globulin Deficiency. 2019 Nov 22. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 31334994
20. Goemann IM, Marczyk VR, Romitti M, Wajner SM, Maia AL. Current concepts and challenges to unravel the role of iodothyronine deiodinases in human neoplasias. Endocr Relat Cancer. 2018 Dec 1;25(12):R625–R645. https://doi.org/10.1530/erc-18-0097
21. Salvatore D. Deiodinases and stem cells: an intimate relationship. J Endocrinol Invest. 2018 Jan;41(1):59–66. https://doi.org/10.1007/s40618-017-0737-4

Информация об авторах:

Францианц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3618-6890, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, ResearcherID: Y-1491-2018

Бандовкина Валерия Ахтямовна ✉ – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2302-8271, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, ResearcherID: AAG-8708-2019

Ващенко Лариса Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7302-7031, SPIN: 5573-4396, AuthorID: 286598

Тодоров Сергей Сергеевич – д.м.н., исполняющий обязанности заведующего кафедрой патологической анатомии, руководитель морфологического отдела, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8476-5606, SPIN: 4404-3176, AuthorID: 136076, Scopus Author ID: 7005217473

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3711-8155, SPIN: 2189-3404, Author ID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Салатова Айна Майрбековна – врач-эндокринолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2328-0987, SPIN: 2484-8729, AuthorID: 1039840

Кучкина Людмила Петровна – к.м.н., врач-хирург отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4014-4204, SPIN: 6220-8918, AuthorID: 734823

Босенко Екатерина Сергеевна – к.м.н., врач-хирург отделения опухолей кожи, костей, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9465-9935, SPIN: 5440-0334, AuthorID: 799243

Сафорьян Наталья Сергеевна – к.м.н., врач-онколог отделения опухолей кожи, костей, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7511-2715, SPIN: 1444-9003, AuthorID: 430648

Ушакова Наталья Дмитриевна – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0068-0881, SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy Director General for Science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3618-6890, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, ResearcherID: Y-1491-2018

Valerija A. Bandovkina ✉ – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Pathogenesis of Malignant Tumors Research, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2302-8271, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, ResearcherID: AAG-8708-2019

Larisa N. Vashchenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Tumors № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7302-7031, SPIN: 5573-4396, AuthorID: 286598

Sergey S. Todorov – Dr. Sci. (Medicine), Acting Head of the Department of Pathological Anatomy, Head of the Morphological Department, Pathologist of the highest qualification category, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8476-5606, SPIN: 4404-3176, AuthorID: 136076, Scopus Author ID: 7005217473

Natalia D. Cheryarina – Laboratory Assistant at the Laboratory of Pathogenesis of Malignant Tumours Research, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3711-8155, SPIN: 2189-3404, Author ID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Aina M. Salatova– Endocrinologist, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2328-0987, SPIN: 2484-8729, AuthorID: 1039840

Lyudmila P. Kuchkina – Cand. Sci. (Medicine), Surgeon at the Department of Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Tumours, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4014-4204, SPIN: 6220-8918, AuthorID: 734823

Ekaterina S. Bosenko – Cand. Sci. (Medicine), Surgeon at the Department of Skin, Bone, Soft Tissue and Breast Tumours, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9465-9935, SPIN: 5440-0334, AuthorID: 799243

Nataliya S. Saforyan – Cand. Sci. (Medicine), Oncologist at the Department of Skin, Bone, Soft Tissue and Breast Tumours, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7511-2715, SPIN: 1444-9003, AuthorID: 430648

Nataliya D. Ushakova – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Anaesthesiologist and Resuscitator at the Department of Anaesthesiology and Reanimation, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0068-0881, SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594

Вклад авторов:

Францiянц Е. М. – научное руководство, концепция исследования, итоговые выводы;
Бандовкина В. А. – анализ результатов, написание исходного текста;
Ващенко Л. Н. – оперативное лечение пациентов, анализ рукописи;
Тодоров С. С. – морфологические исследования, анализ данных;
Черярина Н. Д. – определение РИА методом уровня тиреоидных и глюкокортикоидных гормонов, статистический анализ данных;
Салатова А. М. – эндокринологический анализ анамнеза пациентов, оформление библиографии;
Кучкина Л. П. – работа с пациентами, работа с текстом статьи;
Босенко Е. С. – работа с пациентами, техническое редактирование текста;
Сафорьян Н. С. – обзор публикаций по теме исследования;
Ушакова Н. Д. – анализ результатов, редактирование текста.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors:

Frantsiyants E. M. – scientific guidance, research concept, final conclusions;
Bandovkina V. A. – analysis of the results, manuscript writing;
Vashchenko L. N. – surgical treatment of patients, manuscript analysis;
Todorov S. S. – morphological studies, data analysis;
Cheryarina N. D. – detection of thyroid and glucocorticoid hormone levels by radioimmunoassay method (RIA), statistical analysis of data;
Salatova A. M. – endocrinological analysis of patients' anamnesis, bibliography design;
Kuchkina L. P. – working with patients, word processing;
Bosenko E. S. – working with patients, technical editing of text;
Saforyan N. S. – review of publications on the research topic of the article;
Ushakova N. D. – analysis of results, text editing.
All authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Исследования и практика в медицине 2023. Т. 10, № 3. С. 32-42
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-3
https://elibrary.ru/NFPSPQ
3.1.6. Онкология, лучевая терапия
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

BY 4.0

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА НЕПОСРЕДСТВЕННУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ОРОФАРИНГЕАЛЬНОГО РАКА

П. В. Голубев✉, Л. В. Болотина, А. Р. Геворков, Т. И. Дешкина

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
✉ golubev194@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Оценить влияние курения на непосредственную эффективность (достижение объективного ответа) индукционной химиотерапии (ИХТ) у пациентов, получающих комбинированное лечение по поводу местно-распространенного плоскоклеточного рака ротоглотки, ассоциированного с вирусом папилломы человека.

Пациенты и методы. В исследование, проведенное с 2021 по 2023 гг. на базах Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России и ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы включено 68 больных (51 мужчина и 17 женщин) с местно-распространенным плоскоклеточным раком ротоглотки, ассоциированным с вирусом папилломы человека. Больные были разделены на 2 равные группы, полностью сопоставимые по основным характеристикам (стаж курения, стадия, гистологический тип и степень дифференцировки опухоли). На первом этапе пациенты 1-й (основная) группы получили деэскалированную индукционную химиотерапию: три 21-дневных курса по схеме ТР (доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 + цисплатин 75 мг/м^2); пациенты 2-й (контрольная) группы – стандартную схему (доцетаксел 75мг/м^2 + цисплатин 75 мг/м^2 + 5-фторурацил 1000 мг/м^2). Пациенты обеих групп получали профилактически гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. На втором этапе проводили стандартную химиолучевую терапию на фоне лекарственной радиомодификации карбоплатином. Корреляционный анализ проводили, вычисляя коэффициент Спирмена с поправкой Бонферрони. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. При оценке объективного ответа на лечение выявлено, что контроль над болезнью достигнут у 33 (97 %) больных из 1-й группы и у всех 34 (100 %) пациентов из 2-й. Полный ответ отмечен у 3 (8,8 %) больных из 1-й группы и у 4 (11,8 %) из 2-й; частичный регресс – у 22 (64,7 %) и у 24 (70,6 %); стабилизация опухолевого процесса – у 8 (23,5 %) и у 6 (17,6 %) соответственно. Дальнейший анализ показал, что между курением и дифференцированным уровнем ответа (первичный очаг, измененные лимфатические узлы) нет ни прямой, ни обратной корреляционной связи; все пациенты (курящие и никогда не курившие) одинаково эффективно отвечают на первый этап комбинированного лечения, независимо от схемы ИХТ.

Заключение. В нашей работе не получено статистически значимого влияния курения на непосредственную эффективность ИХТ при комбинированном лечении местно-распространенного ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака ротоглотки независимо от схемы индукции. Однако необходим более длительный период наблюдения для оценки влияния курения на отдаленные онкологические результаты.

Ключевые слова:
курение, индукционная химиотерапия, вирус папилломы человека, плоскоклеточный рак

Для цитирования: Голубев П. В., Болотина Л. В., Геворков А. Р., Дешкина Т. И. Влияние курения на непосредственную эффективность индукционной химиотерапии при комбинированном лечении ВПЧ-ассоциированного орофарингеального рака. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(3): 32-42. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-3, EDN: NFPSPQ

Для корреспонденции: Голубев Павел Вячеславович – аспирант Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: golubev194@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3532-6476, SPIN: 9592-7730, AuthorID: 1053065, Scopus Author ID: 57223386922

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие получено от всех участников исследования

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 23.06.2023; одобрена после рецензирования 01.08.2023; принята к публикации 28.08.2023.

© Голубев П. В., Болотина Л. В., Геворков А. Р., Дешкина Т. И., 2023

Research and Practical Medicine Journal. 2023. Vol. 10, No. 3. P. 32–42
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-3
https://elibrary.ru/NFPSPQ
Oncology, radiotherapy
ORIGINAL ARTICLE

THE EFFECT OF SMOKING ON THE IMMEDIATE EFFECTIVENESS OF INDUCTION CHEMOTHERAPY IN THE COMBINED TREATMENT OF HPV-ASSOCIATED OROPHARYNGEAL CANCER

P. V. Golubev✉, L. V. Bolotina, A. R. Gevorkov, T. I. Deshkina

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
✉ golubev194@gmail.com

Abstract

Purpose. Evaluation of the effect of smoking on the immediate effectiveness (achievement of objective response – OR) of induction chemotherapy in patients receiving combined treatment for locally advanced HPV-positive squamous cell carcinoma of the oropharynx.
Patients and methods. Sixty-eight patients (51 men and 17 women) with locally advanced squamous cell cancer of the oropharynx associated with papillomavirus were included in the study, which was carried out from 2021 to 2023 at the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation and the Municipal Clinical Oncological Hospital № 1 of the Department of Health of Moscow. The patients were divided into 2 equal groups, fully comparable in terms of the main characteristics (smoking history, stage, histological type, and degree of tumour differentiation).
At the first stage, patients of the 1st (main) group received de-escalated induction chemotherapy: three 21-day courses according to the TR scheme (docetaxel in the dose of 75 mg/m^2 + cisplatin 75 mg/m^2); patients of the 2nd (control) group were treated with standard scheme (docetaxel 75 mg/m^2 + cisplatin 75 mg/m^2 + 5-fluorouracil 1000 mg/m^2). Patients in both groups received prophylactic granulocyte colony-stimulating factor. At the second stage, standard chemoradiotherapy was carried out against the background of drug radiomodification with carboplatin. Correlation analysis was performed by calculating the Spearman coefficient with Bonferroni correction. Differences were considered reliable at $p < 0.05$.
Results. When evaluating the objective response to treatment, it was revealed that disease control was achieved in 33 (97 %) patients from group 1 and in all 34 (100 %) patients from group 2. Complete response was observed in 3 (8.8 %) patients from group 1 and 4 (11.8 %) from group 2; partial regression in 22 (64.7 %) and 24 (70.6 %); stabilisation of the tumour process in 8 (23.5 %) and 6 (17.6 %) respectively. Further analysis showed that there was no direct or inverse correlation between smoking and differentiated level of response (primary lesion, altered lymph nodes); all patients (smokers and those who had never smoked) responded equally effectively to the first stage of combined treatment, regardless of the ICT regimen.
Conclusion. In our study, no statistically significant effect of smoking on the immediate effectiveness of induction chemotherapy in the combined treatment of locally advanced HPV-associated squamous cell carcinoma of the oropharynx regardless of the induction regimen was found. However, a longer follow-up period is needed to evaluate the effect of smoking on long-term oncological outcomes.

Keywords:
smoking, induction chemotherapy, human papillomavirus, squamous cell cancer

For citation: Golubev P. V., Bolotina L. V., Gevorkov A. R., Deshkina T. I. The effect of smoking on the immediate effectiveness of induction chemotherapy in the combined treatment of HPV-associated oropharyngeal cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(3): 32–42. (In Russ.).
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-3, EDN: NFPSPQ

For correspondence: Pavel V. Golubev – Postgraduate student, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkin passage, Moscow 125284, Russian Federation
E-mail: golubev194@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3532-6476, SPIN: 9592-7730, AuthorID: 1053065, Scopus Author ID: 57223386922

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 23.06.2023; approved after reviewing 01.08.2023; accepted for publication 28.08.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ежегодно в мире выявляют около 100 000 новых случаев злокачественных новообразований орофарингеальной области, из которых только 4000 – в Российской Федерации. Для сравнения, ежегодный прирост впервые выявленных злокачественных новообразований молочной железы в нашей стране составляет порядка 70 000 случаев. Рак ротоглотки, несомненно, можно отнести к редким заболеваниям, которое занимает 25-е место в структуре злокачественных новообразований и 4-е – среди всех опухолей головы и шеи. Согласно статистическим данным, мужчины болеют в 4–5 раза чаще женщин [1, 2].

Несмотря на то, что рак ротоглотки можно отнести к визуализируемым без дополнительных исследований опухолям, более чем у 80 % пациентов, впервые обратившихся к врачу, патологический процесс уже является местно-распространенным [3].

Согласно современным эпидемиологическим исследованиям в 25–30 % случаев опухоли головы и шеи ассоциированы с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Частота ассоциации зависит от локализации опухоли: при раке ротоглотки этот показатель варьирует от 40 до 60 %, при опухолях полости рта – от 5,8 до 23,5 %, гортани – от 3,3 до 24 %, мягкого нёба – до 3,1 % соответственно [4–7].

ВПЧ является двухцепочечным ДНК-содержащим вирусом; в настоящее время выявлено около 120 его типов, которые можно разделить на группы высокого (типы 16, 18, 31, 33, 35) и низкого (типы 6, 11, 42, 43, 44) канцерогенного риска [8, 9]. В подавляющем большинстве (~ 83 %) у пациентов со злокачественными новообразованиями выявляют 16 тип вируса; если при иммуногистохимическом исследовании выявлен онкомаркер (белок p16), то применяют термин «положительный p16-статус опухоли» [10].

В конце прошлого века было продемонстрировано, что ВПЧ-ассоциированные опухоли ротоглотки имеют ряд особенностей как в показателях выживаемости, так и в течении самого онкологического процесса.

По данным некоторых авторов показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) (81 % против 48 %) и 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) (76 % vs 46 %) у больных с ВПЧ-ассоциированным раком орофарингеальной области практически двукратно превышают аналогичные показатели для группы больных с ВПЧ-отрицательным статусом опухоли [11].

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных онкологов последних лет доказывают, что ВПЧ является фактором благоприятного онкологического прогноза, а ассоциированные с этим вирусом злокачественные новообразования ротоглотки обладают высокой чувствительностью к консервативным методам лечения (облучение, химиотерапия). Кроме того, для ВПЧ-позитивных опухолей характерно массивное поражение регионарных лимфатических узлов при относительно небольшом размере первичного очага [11–15].

Согласно действующим клиническим рекомендациям, тактика лечения больных и с положительным, и с отрицательным ВПЧ-статусом практически одинакова: им может быть предложена лучевая терапия, оперативное вмешательство; при массивном местно-распространенном процессе показано комбинированное лечение [16–18].

Одним из эффективных вариантов является применение на первом этапе индукционной химиотерапии (ИХТ), позволяющей добиться контроля над опухолевым ростом не только в области первичного очага и регионарных лимфатических узлов, но и в зонах субклинического отдаленного метастазирования; нередко, несмотря на значительную исходную распространенность опухоли, на втором этапе появляется возможность реализовать и схемы химиолучевой терапии (ХЛТ) [19, 20].

В качестве индукции может быть предложена единственная схема: TPF (доцетаксел 75 мг/м^2, цисплатин 75–100 мг/м^2 и 96-часовая внутривенная инфузия 5-фторурацила в дозе 1000 мг/м^2 / сут) [21, 22]. Вместе с тем, этот режим является крайне токсичным: по данным некоторых авторов частота развития нейтропении и лейкопении III–IV степени может достигать 79 %, а фебрильную нейтропению регистрируют у 15 % больных, что предполагает обязательное профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [23]. Кроме этого, в связи с частым токсическим поражением органов желудочно-кишечного тракта и почек схема TPF можно назначать далеко не всем больным [24]. Также необходимо помнить, что на втором этапе комбинированного лечения пациентам предстоит ХЛТ, на переносимость и полноту реализации которой могут повлиять побочные эффекты ИХТ.

Учитывая благоприятный прогноз течения заболевания у пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком ротоглотки, а также высокую токсичность стандартного режима ИХТ, в профессиональном онкологическом сообществе активно обсуждается вопрос о возможности снижения доз препаратов для этих больных (в англоязычной литературе – reduced dose chemoradiation – rdCRT). В ряде зарубежных исследований продемонстрировано, что после стратификации рисков снижение объемов и доз (в англоязычной литературе – de-escalated radiotherapy or chemoradiotherapy) лучевой терапии и ХЛТ не привели к снижению уровня 2-летней и общей выживаемости; пациенты легче переносили лечение и от-

мечали улучшение качества жизни [25–28]. Вместе с тем в мировой практике отсутствуют убедительные данные о возможности безопасной редукции объема ИХТ при комбинированном лечении пациентов с ВПЧ-позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки, что подтверждает актуальность изучения этого вопроса.

На сегодняшний день нам доступны результаты нескольких зарубежных исследований, в которых продемонстрировано отрицательное влияние курения – многократное увеличение риска рецидивов – на результаты комбинированного лечения, даже у пациентов с исходно благоприятным прогнозом [29, 30]. Кроме того, у курильщиков отмечено значительное снижение общей выживаемости и выживаемости без рецидива [31]. В тоже время, убедительных данных о возможном влиянии курения на непосредственную эффективность ИХТ в настоящее время нет.

Таким образом, оценка влияния курения на непосредственную эффективность различных схем ИХТ у пациентов с благоприятным прогнозом является крайне актуальной.

Цель исследования: оценить влияние курения на непосредственную эффективность (достижение объективного ответа) ИХТ у пациентов, получающих комбинированное лечение по поводу местнораспространенного плоскоклеточного рака ротоглотки, ассоциированного с вирусом папилломы человека.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование, проведенное с 2021 по 2023 гг. на базе на базах Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России и ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы, было включено 68 больных (51 мужчина и 17 женщин) с местнораспространенным ВПЧ-позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки.

Больные были разделены на 2 равные группы, полностью сопоставимые по основным демографических характеристикам (пол, возраст); стажу курения; стадии, гистологическому типу и степени дифференцировки опухоли (табл. 1).

На первом этапе пациенты 1-й группы (основной) получили деэскалированную ИХТ: три 21-дневных курса по схеме TP (доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 + цисплатин 75 мг/м^2).

Пациентам 2-й (контрольной) группы была назначена стандартная ИХТ: также три 21-дневных курса по схеме TPF (доцетаксел 75 мг/м^2 + цисплатин 75 мг/м^2 + 5-фторурацил 1000 мг/м^2). Пациенты обеих групп получали профилактически Г-КСФ.

На втором этапе все больные согласно существующим стандартам получали еженедельно ХЛТ (IMRT/VMAT)[1] по радикальной программе: разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная – 70 Гр на фоне радиосенсибилизирующей терапии (лекарственная радиомодификация) карбоплатином (уровень AUC 2[2]; суммарно – 7 введений).

Корреляционный анализ проводили, вычисляя коэффициент Спирмена [Spearman C.]; в случае множественных сравнений применяли поправку Бонферрони [Bonferroni C. E.].

Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Непосредственную эффективность после 3 курсов ИХТ оценивали по частоте объективного ответа согласно критериям RECIST 1.1 (англ.: response evaluation criteria in solid tumors – критерии ответа солидных опухолей на лечение; 2-я редакция, 2009).

Контроль над болезнью достигнут у 33 (97 %) больных из 1-й группы и у всех 34 (100 %) пациентов – из 2-й (рисунок 1, А–Б). У одного пациента 1-й группы по результатам контрольных обследований зафиксирован рост опухоли на 20 %, процесс признан рефрактерным к препаратам платины, и во второй этап лечения пациент включен не был. В качестве специализированной противоопухолевой терапии ему был назначен препарат из второй линии лекарственного лечения – ингибитор контрольных точек иммунного ответа – ниволумаб 240 мг, в течение 14 дней.

Полный ответ отмечен у 3 (8,8 %) больных из 1-й группы и у 4 (11,8 %) – из 2-й; частичный регресс – у 22 (64,7 %) и у 24 (70,6 %) соответственно.

Стабилизация опухолевого процесса зафиксирована в 8 (23,5 %) случаях из 1-й группы и в 6 (17,6 %) из 2-й соответственно.

Суммируя полученные результаты, можно заключить, что объективный ответ получен у 25 (73,5 %) пациентов из основной группы, и у 28 (82,4 %) из контрольной; то есть обе схемы ИХТ имели высокую

[1] IMRT (англ.: intensity-modulated radiation therapy) – модулированная по интенсивности лучевая терапия; VMAT (англ.: volumetric modulated arc therapy) – объемно-модулированная лучевая терапия (прим.ред.).

[2] карбоплатин – комплексное соединение, содержащее платину, подавляет синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты опухолевой клетки; расчет дозы проводят, используя формулу Кальверта [Calvert A. H.], учитывающую функцию почек (скорость клубочковой фильтрации) и желаемую величину взаимодействия препарата с организмом, или AUC (англ.: area under the free carboplatin plasma concentration versus time curve – площадь под кривой «концентрация–время»). При уровне AUC 2 рекомендуемая максимальная доза карбоплатина – 300 мг (прим. ред.).

частоту объективного ответа при отсутствии статистически значимых отличий (p = 0,2133).

Для оценки влияния курения на достижение непосредственной эффективности после проведенной ИХТ у пациентов, включенных в исследование, нами был проведен корреляционный анализ; отдельно определяли влияние курения на достижение объективного ответа как первичной опухоли, так и измененных лимфатических узлов (табл. 2).

Как видно из таблицы, не выявлено ни прямой, ни

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с местно-распространенным p16-позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки (*N* = 68)
Table 1. Main characteristics of patients with locally advanced p16-positive squamous cell carcinoma of the oropharynx (*N* = 68)

Характеристика / Characteristic	Группы пациентов, в том числе / Patient groups	
	1-я / 1st (*N* = 34)	2-я / 2nd (*N* = 34)
Пол, в том числе / Sex		
Мужской / Male	24	27
Женский / Female	10	7
Возраст (среднее значение) / Age (mean)	53,61	52,58
Курение в анамнезе, в том числе / History of smoking		
Есть / Yes	16	19
Нет / No	18	15
Стадия онкологического процесса, в том числе / Stage of the cancer process		
II	21	21
III	13	13
Характеристика опухолевого процесса по клинической классификации TNM, в том числе / Characteristics of tumor process according to TNM clinical classification		
*Tumor**		
T0	1	0
T1	1	1
T2	5	6
T3	17	19
T4	10	8
Nodulus		
N0	6	6
N1	14	11
N2	9	11
N3	5	6
Степень дифференциации, в том числе / Degree of differentiation		
G1	9	6
G2	12	10
G3	13	18

Примечание: *международная классификация стадий развития раковых опухолей 8-го издания (2017) в редакции Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer – AJCC); прим. ред.
Note: *International Classification of Stages of Cancer Tumours 8th edition (2017) as revised by the American Joint Committee on Cancer (AJCC); eds.

обратной корреляционной связи между курением и дифференцированным уровнем ответа (первичный очаг, измененные лимфатические узлы); результаты не зависели от схемы ИХТ. Все пациенты (курильщики и те, кто никогда не курил) одинаково эффективно отвечали на первый этап комбинированного лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время опубликованы результаты нескольких зарубежных исследований, в которых отражено негативное влияние курения на результаты лечения рака ротоглотки.

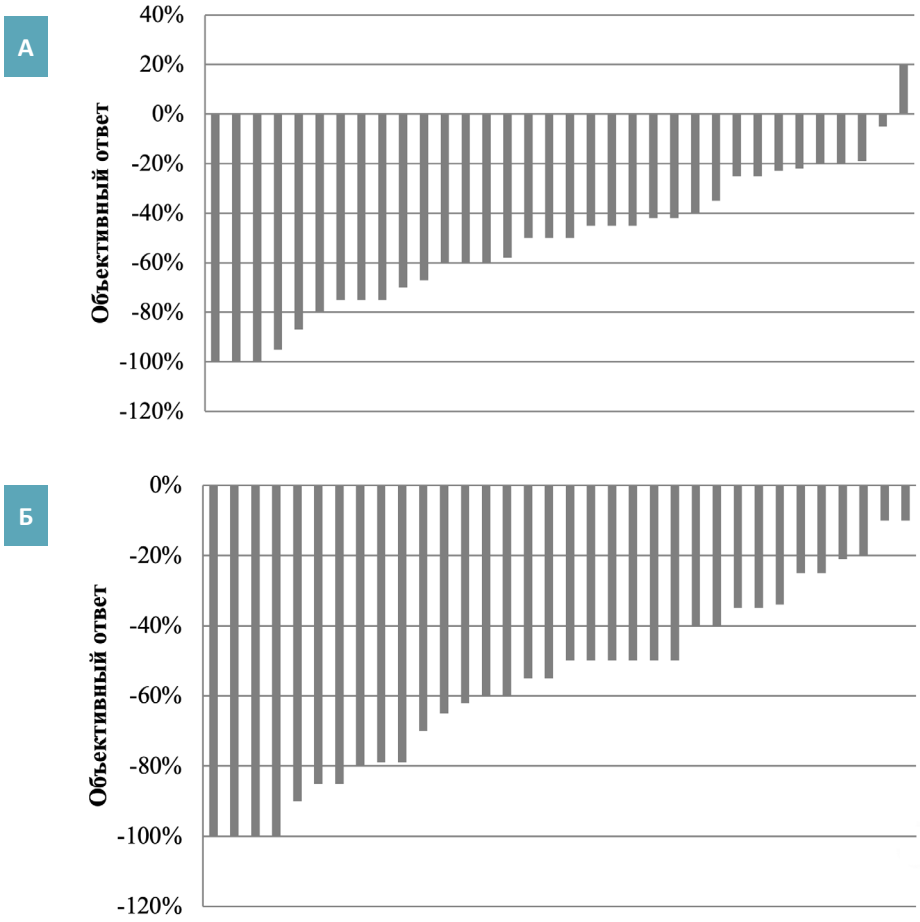


Рис. 1. Объективный ответ после 3 курсов индукционной химотерапии у пациентов с местно-распространенным p16-позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки (*N* = 68). А – 1-я группа (*N* = 34); Б – 2-я группа (*N* = 34).

Fig. 1. Objective response after 3 courses of induction chemotherapy in patients with locally advanced p16-positive squamous cell cancer of oropharynx (*N* = 68). A – group 1 (*N* = 34); B – group 2 (*N* = 34).

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа (значения *r*) по влиянию курения на достижение объективного ответа после 3 курсов ИХТ у пациентов с местно-распространенным p16-позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки (*N* = 68)
Table 2. Results of correlation analysis (*r* values) on the effect of smoking on achieving objective response after 3 courses of ICT in patients with locally advanced p16-positive squamous cell cancer of the oropharynx (*N* = 68)

Объективный ответ, в том числе / Objective response of	Группы пациентов, в том числе: / Patient groups, including:			
	1-я / 1st (*N* = 34)	*P*	2-я / 2nd (*N*= 34)	*P*
Первичного очага / Primary lesion	0,264481	0,18	0,287118236	0,11
Измененных лимфатических узлов / Altered lymph nodes	0,031063836	0,87	0,032264	0,88

В проспективном исследовании J. H. Maxwell и соавт. (2010), включающего результаты лечения 124 больных с плоскоклеточным раком ротоглотки (82 из которых имели положительный статус ВПЧ), оценивали курение как фактор онкологического прогноза. Все пациенты получали либо ХЛТ, либо ИХТ с последующей ХЛТ. Более половины больных (67,6 %) из группы ВПЧ-позитивного рака ротоглотки имели в анамнезе стаж курения, причем 22,6 % из них курили в момент включения в исследование. В общей популяции риск рецидива достоверно (p = 0,038) был в 5 раз выше у пациентов, имеющих в анамнезе стаж курения по сравнению с пациентами, никогда не употреблявшими табак. Авторы отдельно анализировали влияние курения на результаты лечения в группе с благоприятным прогнозом. Среди пациентов с ВПЧ-положительным статусом опухоли риск развития рецидива был самый низкий у некурящих пациентов (6,1 %), далее следовали бывшие курильщики (19,6 %); самый высокий риск – 34,8 % – отмечен для больных, куривших во время исследования [29].

В ретроспективном исследовании B. M. Lin и соавт. (2013), в которое было включено 170 пациентов с плоскоклеточным раком ротоглотки (из них 157 – с положительным ВПЧ-статусом), оценивали прогностические факторы. 49 % были оперированы, и после операции получали лучевую терапию; в 51 % случаев проводили самостоятельную ХЛТ. Неблагоприятными прогностическими факторами, влияющими на отдаленные результаты лечения (3- и 5-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования), авторы, кроме курения также выделяют размер первичного очага, возраст пациента, число половых партнеров и употребление алкоголя. Все перечисленные факторы имели весомое значение в определении онкологического прогноза независимо от метода лечения [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют, что курение не влияет на частоту объективного ответа после первого этапа комбинированного лечения, независимо от примененной схемы индукции. Учитывая данные мировой литературы, а также наш личный опыт, можно предположить, что курение может оказывать влияние на результаты лечения больных с местно-распространенным p16-позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки, возможно за счет снижения эффективности ХЛТ. Для подтверждения этого предположения необходимы более масштабные исследования с оценкой 3- и 5-летней безрецидивной и общей выживаемости.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021; 252 с. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf. Дата обращения: 20.06.2023
2. Oropharynx. Globocan – 2020. Доступно по: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/3-Oropharynx-fact-sheet.pdf.
3. Чойнзонов Е. Л., Подвязников С. О., Минкин А. У., Мудунов А. М., Азизян Р. И., Пустынский И. Н., и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение рака ротоглотки. Сибирский онкологический журнал. 2016;15(1):83–87. https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-1-83-87
4. Anantharaman D, Abedi-Ardekani B, Beachler DC, Gheit T, Olshan AF, Wisniewski K, et al. Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. Int J Cancer. 2017;140(9):1968–1975. https://doi.org/10.1002/ijc.30608
5. Haeggblom L, Ramqvist T, Tommasino M, Dalianis T, Näsman A. Time to change perspectives on HPV in oropharyngeal cancer. A systematic review of HPV prevalence per oropharyngeal sub-site the last 3 years. Papillomavirus Res. 2017 Dec;4:1–11. https://doi.org/10.1016/j.pvr.2017.05.002
6. Charfi L, Jouffroy T, de Cremoux P, Le Peltier N, Thioux M, Fréneaux P, et al. Two types of squamous cell carcinoma of the palatine tonsil characterized by distinct etiology, molecular features and outcome. Cancer Lett. 2008 Feb 18;260(1-2):72–78. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2007.10.028
7. Gelwan E, Malm IJ, Khararjian A, Fakhry C, Bishop JA, Westra WH. Nonuniform Distribution of High-risk Human Papillomavirus in Squamous Cell Carcinomas of the Oropharynx: Rethinking the Anatomic Boundaries of Oral and Oropharyngeal Carcinoma From an Oncologic HPV Perspective. Am J Surg Pathol. 2017 Dec;41(12):1722–1728. https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000929
8. Tulay P, Serakinci N. The role of human papillomaviruses in cancer progression. J Cancer Metasta Treat. 2016;2:201213.
9. Винокурова С. В., Катаргин А. Н. Вирус папилломы человека и заболевания верхних дыхательных путей: рак головы и шеи и респираторный папилломатоз. Голова и шея. 2023;11(1):62–73. DOI: 10.25792/HN.2023.11.1.62-73
10. Sastre-Garau X, Harlé A. Pathology of HPV-Associated Head and Neck Carcinomas: Recent Data and Perspectives for the Development of Specific Tumor Markers. Front Oncol. 2020 Nov 16;10:528957. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.528957

11. Thompson LDR, Burchette R, Iganej S, Bhattasali O. Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in 390 Patients: Analysis of Clinical and Histological Criteria Which Significantly Impact Outcome. Head Neck Pathol. 2020 Sep;14(3):666–688. https://doi.org/10.1007/s12105-019-01096-0
12. Геворков А. Р., Бойко А. В., Поляков А. П., Болотина Л. В., и др. ВПЧ-отрицательный рак ротоглотки как отдельная прогностически неблагоприятная нозологическая форма, требующая новых подходов к лечению (клиническое наблюдение). Опухоли головы и шеи. 2019;9(2):71–80. https://doi.org/10.17650/2222-1468-2019-9-2-71-80
13. Болотина Л. В., Дешкина Т. И., Корниецкая А. Л., Кравцов С. А., Устинова Т. В., Пайчадзе А. А., и др. Влияние результатов международных исследований на выбор лечебной тактики при нерезектабельных формах плоскоклеточного рака головы и шеи. Опухоли головы и шеи. 2020;10(2):10–21. https://doi.org/10.17650/2222-1468-2020-10-2-10-21
14. Голубев П. В., Болотина Л. В., Геворков А. Р., Дешкина Т. И. Современный взгляд на возможность деэскалации объема лечения ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака ротоглотки. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2021;10(3):47–53. https://doi.org/10.17116/onkolog20211003147
15. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2010 Jul 1;363(1):24–35. https://doi.org/10.1056/nejmoa0912217
16. Nakano K, Seto A, Sasaki T, Shimbashi W, Fukushima H, Yonekawa H, et al. Predictive Factors for Completion of TPF Induction Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Head and Neck Cancer. Anticancer Res. 2019 Aug;39(8):4337–4342. https://doi.org/10.21873/anticanres.13601
17. Gau M, Karabajakian A, Reverdy T, Neidhardt EM, Fayette J. Induction chemotherapy in head and neck cancers: Results and controversies. Oral Oncol. 2019 Aug;95:164–169. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.06.015
18. Saito Y, Ando M, Omura G, Yasuhara K, Yoshida M, Takahashi W, Yamasoba T. Induction Chemotherapy for p16 Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2016 Mar 29;1(2):28–32. https://doi.org/10.1002/lio2.18
19. Bhattasali O, Han J, Thompson LDR, Buchschacher GL Jr, Abdalla IA, Iganej S. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation versus concurrent chemoradiation alone in the definitive management of p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma with low-neck or N3 disease. Oral Oncol. 2018 Mar;78:151–155. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.01.031
20. Tam M, Hu K. Regional Radiation Therapy for Oropharyngeal Cancer in the HPV Era. Semin Radiat Oncol. 2019 Apr;29(2):126–136. https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2018.11.011
21. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Cruz Hernandez JJ, et al.; Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. J Clin Oncol. 2013 Aug 10;31(23):2854–2860. https://doi.org/10.1200/jco.2012.47.7802
22. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Alfonsi M, Sire C, Jadaud E, Calais G. Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation. J Natl Cancer Inst. 2015 Dec 16;108(4):djv368. https://doi.org/10.1093/jnci/djv368
23. Okano S, Enokida T, Onoe T, Ota Y, Motegi A, Zenda S, et al. Induction TPF chemotherapy followed by CRT with fractionated administration of cisplatin in patients with unresectable locally advanced head and neck cancer. Int J Clin Oncol. 2019 Jul;24(7):789–797. https://doi.org/10.1007/s10147-019-01418-w
24. Patel RR, Ludmir EB, Augustyn A, Zaorsky NG, Lehrer EJ, Ryali R, et al. De-intensification of therapy in human papillomavirus associated oropharyngeal cancer: A systematic review of prospective trials. Oral Oncol. 2020 Apr;103:104608. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104608
25. Misiukiewicz K, Gupta V, Miles BA, Bakst R, Genden E, Selkridge I, et al. Standard of care vs reduced-dose chemoradiation after induction chemotherapy in HPV+ oropharyngeal carcinoma patients: The Quarterback trial. Oral Oncol. 2019 Aug;95:170–177. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.06.021
26. Tsai CJ, McBride SM, Riaz N, Kang JJ, Spielsinger DJ, Waldenberg T, et al. Evaluation of Substantial Reduction in Elective Radiotherapy Dose and Field in Patients With Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Carcinoma Treated With Definitive Chemoradiotherapy. JAMA Oncol. 2022 Mar 1;8(3):364–372. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6416
27. Schaner PE, Chandra RA. Decreasing the Dose and Volume of Elective Nodal Radiotherapy in HPV-Associated Oropharyngeal Cancer: How Low Can We Go? JAMA Oncol. 2022 Mar 1;8(3):372–373. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6411
28. Seiwert TY, Foster CC, Blair EA, Karrison TG, Agrawal N, Melotek JM, Portugal L, Brisson RJ, Dekker A, Kochanny S, Gooi Z, Lingen MW, Villaflor VM, Ginat DT, Haraf DJ, Vokes EE. OPTIMA: a phase II dose and volume de-escalation trial for human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. Ann Oncol. 2019 Feb 1;30(2):297–302. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy522 Erratum in: Ann Oncol. 2019 Oct 1;30(10):1673
29. Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, Worden FP, Lee JS, Eisbruch A, et al. Tobacco use in human papillomavirus-positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. Clin Cancer Res. 2010 Feb 15;16(4):1226–1235. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-2350

30. Lin BM, Wang H, D'Souza G, Zhang Z, Fakhry C, Joseph AW, Drake VE, Sanguineti G, Westra WH, Pai SI. Long-term prognosis and risk factors among patients with HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. Cancer. 2013 Oct 1;119(19):3462–3471. https://doi.org/10.1002/cncr.28250
31. Lin BM, Wang H, D'Souza G, Zhang Z, Fakhry C, Joseph AW, Drake VE, Sanguineti G, Westra WH, Pai SI. Long-term prognosis and risk factors among patients with HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. Cancer. 2013 Oct 1;119(19):3462–3471. https://doi.org/10.1002/cncr.28250

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021, 252 p. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf. Accessed: 20.06.2023.
2. Oropharynx. Globocan – 2020. Available at: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/3-Oropharynx-fact-sheet.pdf
3. Choinzonov EL, Podvyaznikov SO, Minkin AU, Mudunov AM, Azizyan RI, Pustynsky IN, et al. Diagnosis and treatment of oropharyngeal cancer. Clinical recommendations. Siberian Journal of Oncology. 2016;15(1):83–87. (In Russ.). https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-1-83-87
4. Anantharaman D, Abedi-Ardekani B, Beachler DC, Gheit T, Olshan AF, Wisniewski K, et al. Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. Int J Cancer. 2017;140(9):1968–1975. https://doi.org/10.1002/ijc.30608
5. Haeggblom L, Ramqvist T, Tommasino M, Dalianis T, Näsman A. Time to change perspectives on HPV in oropharyngeal cancer. A systematic review of HPV prevalence per oropharyngeal sub-site the last 3 years. Papillomavirus Res. 2017 Dec;4:1–11. https://doi.org/10.1016/j.pvr.2017.05.002
6. Charfi L, Jouffroy T, de Cremoux P, Le Peltier N, Thioux M, Fréneaux P, et al. Two types of squamous cell carcinoma of the palatine tonsil characterized by distinct etiology, molecular features and outcome. Cancer Lett. 2008 Feb 18;260(1-2):72–78. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2007.10.028
7. Gelwan E, Malm IJ, Khararjian A, Fakhry C, Bishop JA, Westra WH. Nonuniform Distribution of High-risk Human Papillomavirus in Squamous Cell Carcinomas of the Oropharynx: Rethinking the Anatomic Boundaries of Oral and Oropharyngeal Carcinoma From an Oncologic HPV Perspective. Am J Surg Pathol. 2017 Dec;41(12):1722–1728. https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000929
8. Tulay P, Serakinci N. The role of human papillomaviruses in cancer progression. J Cancer Metasta Treat. 2016;2:201213.
9. Vinokurova SV, Katargin AN. Human papillomavirus and upper respiratory diseases: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):62–73. (In Russ.). DOI: 10.25792/HN.2023.11.1.62-73
10. Sastre-Garau X, Harlé A. Pathology of HPV-Associated Head and Neck Carcinomas: Recent Data and Perspectives for the Development of Specific Tumor Markers. Front Oncol. 2020 Nov 16;10:528957. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.528957
11. Thompson LDR, Burchette R, Iganej S, Bhattasali O. Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in 390 Patients: Analysis of Clinical and Histological Criteria Which Significantly Impact Outcome. Head Neck Pathol. 2020 Sep;14(3):666–688. https://doi.org/10.1007/s12105-019-01096-0
12. Gevorkov AR, Boyko AV, Polyakov AP, Bolotina LV, Volchenko NN, Rebrikova IV, et al. HPV-negative oropharyngeal carcinoma as a separate prognostically unfavorable form of cancer, requiring new approaches to treatment (case report). Head and Neck Tumors (HNT). 2019;9(2):71–80. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/2222-1468-2019-9-2-71-80
13. Bolotina LV, Deshkina TI, Kornietskaya AL, Kravtsov SA, Ustinova TV, Paychadze AA, et al. Influence of the results of international studies on the choice of treatment tactics for unresectable forms of squamous cell carcinoma of the head and neck. Head and Neck Tumors (HNT). 2020;10(2):10–21. (In Russ.). https://doi.org/10.17650/2222-1468-2020-10-2-10-21
14. Golubev PV, Bolotina LV, Gevorkov AR, Deshkina TI. A current view on the possibility of treatment volume de-escalation in HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2021;10(3):47–53. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/onkolog20211003147
15. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2010 Jul 1;363(1):24–35. https://doi.org/10.1056/nejmoa0912217
16. Nakano K, Seto A, Sasaki T, Shimbashi W, Fukushima H, Yonekawa H, et al. Predictive Factors for Completion of TPF Induction Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer. Anticancer Res. 2019 Aug;39(8):4337–4342. https://doi.org/10.21873/anticanres.13601
17. Gau M, Karabajakian A, Reverdy T, Neidhardt EM, Fayette J. Induction chemotherapy in head and neck cancers: Results and controversies. Oral Oncol. 2019 Aug;95:164–169. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.06.015
18. Saito Y, Ando M, Omura G, Yasuhara K, Yoshida M, Takahashi W, Yamasoba T. Induction Chemotherapy for p16 Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2016 Mar 29;1(2):28–32. https://doi.org/10.1002/lio2.18

19. Bhattasali O, Han J, Thompson LDR, Buchschacher GL Jr, Abdalla IA, Iganej S. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation versus concurrent chemoradiation alone in the definitive management of p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma with low-neck or N3 disease. Oral Oncol. 2018 Mar;78:151–155. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.01.031
20. Tam M, Hu K. Regional Radiation Therapy for Oropharyngeal Cancer in the HPV Era. Semin Radiat Oncol. 2019 Apr;29(2):126–136. https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2018.11.011
21. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Cruz Hernandez JJ, et al.; Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. J Clin Oncol. 2013 Aug 10;31(23):2854–2860. https://doi.org/10.1200/jco.2012.47.7802
22. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Alfonsi M, Sire C, Jadaud E, Calais G. Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation. J Natl Cancer Inst. 2015 Dec 16;108(4):djv368. https://doi.org/10.1093/jnci/djv368
23. Okano S, Enokida T, Onoe T, Ota Y, Motegi A, Zenda S, et al. Induction TPF chemotherapy followed by CRT with fractionated administration of cisplatin in patients with unresectable locally advanced head and neck cancer. Int J Clin Oncol. 2019 Jul;24(7):789–797. https://doi.org/10.1007/s10147-019-01418-w
24. Patel RR, Ludmir EB, Augustyn A, Zaorsky NG, Lehrer EJ, Ryali R, et al. De-intensification of therapy in human papillomavirus associated oropharyngeal cancer: A systematic review of prospective trials. Oral Oncol. 2020 Apr;103:104608. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104608
25. Misiukiewicz K, Gupta V, Miles BA, Bakst R, Genden E, Selkridge I, et al. Standard of care vs reduced-dose chemoradiation after induction chemotherapy in HPV+ oropharyngeal carcinoma patients: The Quarterback trial. Oral Oncol. 2019 Aug;95:170–177. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.06.021
26. Tsai CJ, McBride SM, Riaz N, Kang JJ, Spielsinger DJ, Waldenberg T, et al. Evaluation of Substantial Reduction in Elective Radiotherapy Dose and Field in Patients With Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Carcinoma Treated With Definitive Chemoradiotherapy. JAMA Oncol. 2022 Mar 1;8(3):364–372. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6416
27. Schaner PE, Chandra RA. Decreasing the Dose and Volume of Elective Nodal Radiotherapy in HPV-Associated Oropharyngeal Cancer: How Low Can We Go? JAMA Oncol. 2022 Mar 1;8(3):372–373. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6411
28. Seiwert TY, Foster CC, Blair EA, Karrison TG, Agrawal N, Melotek JM, Portugal L, Brisson RJ, Dekker A, Kochanny S, Gooi Z, Lingen MW, Villaflor VM, Ginat DT, Haraf DJ, Vokes EE. OPTIMA: a phase II dose and volume de-escalation trial for human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. Ann Oncol. 2019 Feb 1;30(2):297–302. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy522 . Erratum in: Ann Oncol. 2019 Oct 1;30(10):1673
29. Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, Worden FP, Lee JS, Eisbruch A, et al. Tobacco use in human papillomavirus-positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. Clin Cancer Res. 2010 Feb 15;16(4):1226–1235. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-2350
30. Lin BM, Wang H, D'Souza G, Zhang Z, Fakhry C, Joseph AW, Drake VE, Sanguineti G, Westra WH, Pai SI. Long-term prognosis and risk factors among patients with HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. Cancer. 2013 Oct 1;119(19):3462–3471. https://doi.org/10.1002/cncr.28250
31. Lin BM, Wang H, D'Souza G, Zhang Z, Fakhry C, Joseph AW, Drake VE, Sanguineti G, Westra WH, Pai SI. Long-term prognosis and risk factors among patients with HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. Cancer. 2013 Oct 1;119(19):3462–3471. https://doi.org/10.1002/cncr.28250

Информация об авторах:

Голубев Павел Вячеславович ✉ – аспирант Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3532-6476, SPIN: 9592-7730, AuthorID: 1053065, Scopus Author ID: 57223386922

Болотина Лариса Владимировна – д.м.н., доцент РАН, заведующая отделением химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4879-2687, SPIN: 2787-5414, AuthorID: 594953, Scopus Author ID: 50960914200

Геворков Артем Рубенович – к.м.н., доцент, старший научный сотрудник отделения лучевой терапии с модификацией Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9181-7811, SPIN: 4561-1466, AuthorID: 702141, Scopus Author ID: 57207641315

Дешкина Татьяна Игоревна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3371-7548, SPIN: 5950-5474, AuthorID: 878173, Scopus Author ID: 57218694102

Information about authors:

Pavel V. Golubev ✉ – Postgraduate student, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3532-6476, SPIN: 9592-7730, AuthorID: 1053065, Scopus Author ID: 57223386922

Larisa V. Bolotina – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Russian Academy of Sciences, Chair of the Department of Chemotherapy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4879-2687, SPIN: 2787-5414, AuthorID: 594953, Scopus Author ID: 50960914200

Artem R. Gevorkov – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Senior Researcher, Department of Radiation Therapy with Modification, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9181-7811, SPIN: 4561-1466, AuthorID: 702141, Scopus Author ID: 57207641315

Tatiana I. Deshkina – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Chemotherapy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3371-7548, SPIN: 5950-5474, AuthorID: 878173, Scopus Author ID: 57218694102

Вклад авторов:

Голубев П. В. – написание текста статьи, сбор и обработка материала;
Болотина Л. В. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование;
Геворков А. Р. – концепция и дизайн исследования, проведение этапов лечения, научное редактирование;
Дешкина Т. И. – проведение этапов лечения, научное редактирование.

Contribution of the authors:

Golubev P. V. – text writing, material collection and processing;
Bolotina L. V. – study concept and design, scientific editing;
Gevorkov A. R. – study concept and design, implementation of treatment steps, scientific editing;
Deshkina T. I. – implementation of treatment steps, scientific editing.

Исследования и практика в медицине 2023. Т. 10, № 3. С. 43-54
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-4
https://elibrary.ru/MWIEHZ
3.1.6. Онкология, лучевая терапия
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

BY 4.0

СОДЕРЖАНИЕ НЕЙРОТРОФИНОВ В МОЗГЕ САМОК КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ РОСТА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ В УСЛОВИЯХ ГИПОТИРЕОЗА

Е. И. Сурикова✉, Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, И. В. Каплиева, И. В. Нескубина, Ю. А. Погорелова, Л. К. Трепитаки, Н. Д. Черярина, Л. А. Немашкалова, А. Ю. Аракелова, А. М. Салатова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
✉ sunsur2000@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить содержание нейротрофического фактора мозга (BDNF), фактора роста нервов (NGF-β), нейротрофина 3 (NT3) в коре больших полушарий и в подкорковом веществе головного мозга самок крыс в экспериментальной модели внемозгового роста злокачественной опухоли в условиях индуцированного гипотиреоза.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 47 самках белых нелинейных крыс: по 10 крыс в интактной группе, контрольной группе 1 (индуцированный гипотиреоз), контрольной группе 2 (подкожный рост карциномы Герена), основной группе (сочетание патологий); 7 крыс в группе с подкожным ростом опухоли для оценки продолжительности жизни. Гипотиреоз индуцировали введением *per os* тиамазола (Мерказолил, «Акрихин», Россия), суточная доза – 2,5 мг/100 г массы тела, курс 30 дней, определяли в сыворотке крови общий тироксин и тиреотропный гормон РИА-методом (Immunotech, Чехия). При достижении стойкого гипотиреоза стандартно перевивали под кожу карциному Герена. После декапитации на 18-е сутки после перевивки в 10 % гомогенатах коры и подкоркового вещества больших полушарий мозга методом ИФА определяли содержание BDNF, NGF-β, NT3 (R&D System, RayBiotech, USA).

Результаты. В коре в контрольных группах 1 и 2 уровень BDNF был ниже в 2,6 и 1,6 раза соответственно, NGF-β – выше в среднем в 2,2 раза, чем в интактной группе. Уровень NT3 в контрольной группе 1 был ниже в 3,0 и 1,6 раза в коре и в подкорковом веществе, соответственно. В контрольной группе 2 в подкорковом веществе уровень NT3 и NGF-β был выше, чем в интактной группе в 2,4 и 3,1 раза соответственно. В основной группе в коре и в подкорковом веществе только уровень NGF-β был выше в среднем в 1,7 раза, занимая промежуточное положение между соответствующими показателями в контрольных группах 1 и 2.

Заключение. При гипотиреозе изменение уровней всех нейротрофинов было наиболее выражено в коре, а при самостоятельном росте опухоли – в коре и в подкорковом веществе уровня NGF-β, только в подкорковом – NT3. При сочетании патологий изменялся только NGF-β в коре и в подкорковом веществе. Очевидно взаимодействие опухоли и ЦНС с изменением баланса регуляторных сигналов в подкорковых областях мозга, что отражает связь с биологическими особенностями активного или ингибированного (в условиях гипотиреоза) роста опухоли.

Ключевые слова:
опухолевый процесс, дисфункция щитовидной железы, коморбидность, гипотиреоз, карцинома Герена, головной мозг, нейротрофины, нейротрофический фактор мозга, фактор роста нервов, нейротрофин 3, самки крыс, экспериментальная модель

Для цитирования: Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., Трепитаки Л. К., Черярина Н. Д., Немашкалова Л. А., Аракелова А. Ю., Салатова А. М. Содержание нейротрофинов в мозге самок крыс в экспериментальной модели роста злокачественной опухоли в условиях гипотиреоза. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(3): 43-54.
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-4, EDN: MWIEHZ

Для корреспонденции: Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: sunsur2000@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4318-7587, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, ResearcherID: AAG-8748-2019

Соблюдение этических стандартов: работу с животными проводили в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU), а также в соответствии с «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и Приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» (протокол №24/128 от 1.11.2021).

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 27.04.2023; одобрена после рецензирования 19.07.2023; принята к публикации 28.08.2023.

© Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., Трепитаки Л. К., Черярина Н. Д., Немашкалова Л. А., Аракелова А. Ю., Салатова А. М., 2023

Research and Practical Medicine Journal. 2023. Vol. 10, No. 3. P. 43-54
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-4
https://elibrary.ru/MWIEHZ
Oncology, radiotherapy
ORIGINAL ARTICLE

LEVELS OF NEUROTROPHINS IN THE BRAIN OF FEMALE RATS IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF MALIGNANT TUMOR GROWTH UNDER CONDITIONS OF HYPOTHYROIDISM

E. I. Surikova✉, E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, I. V. Kaplieva, I. V. Neskubina, Yu. A. Pogorelova, L. K. Trepitaki, N. D. Cheryarina, L. A. Nemashkalova, A. Yu. Arakelova, A. M. Salatova

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
✉ sunsur2000@mail.ru

Abstract

Objective. Studying the levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF-β), and neurotrophin 3 (NT3) in the cerebral cortex and subcortical substance of female rats in an experimental model of extracerebral growth of malignant tumor under conditions of induced hypothyroidism.
Materials and methods. An experiment was performed on 47 white non-linear female rats: 10 rats each in the intact group, control group 1 (induced hypothyroidism), control group 2 (subcutaneous growth of Guerin's carcinoma), main group (combination of pathologies); 7 rats in the group with subcutaneous tumor growth to assess life expectancy. Hypothyroidism was induced by *per os* administration of thiamazole (mercazolil, Akrikhin, Russia), daily dose of 2.5 mg/100 g of body weight, course of 30 days; total thyroxine and thyroid stimulating hormone were determined in blood serum by RIA (Immunotech, Czech Republic). When persistent hypothyroidism was achieved, Guerin's carcinoma was transplanted under the skin as standard. After decapitation on the 18th day after transplantation, the content of BDNF, NGF-β, NT3 (R&D System, RayBiotech, USA) was determined in 10 % homogenates of the cortex and subcortical substance subcortex of the brain (R&D System, RayBiotech, USA).
Results. In the cortex in control groups 1 and 2, the level of BDNF was 2.6- and 1.6-fold lower, respectively, and NGF-β was 2.2-fold higher on average than in the intact group. NT3 levels in the control group 1 were 3.0- and 1.6-fold lower in the cortex and subcortical substance, respectively. In the control group 2, the levels of NT3 and NGF-β were higher in the subcortical matter than in the intact group by 2.4-fold and 3.1-fold, respectively. In the cortex and subcortical substance in the main group, only NGF-β levels were higher on average by 1.7 times, with values being intermediate between the corresponding values in control groups 1 and 2.
Conclusion. Changes in the levels of all neurotrophins in hypothyroidism were most pronounced in the cortex, while in independent tumor growth, NGF-β in the cortex and subcortical substance and NT3 only in subcortical substance changed the most. When the pathologies were combined, only NGF-β was altered in the cortex and subcortical substance. Apparently, there is an interaction of the tumor and the CNS with changes in the balance of regulatory signals in the subcortical areas of the brain, that reflecting the connection with the biological characteristics of an active or inhibited (in presence of hypothyroidism) tumor growth.

Keywords:
tumor process, thyroid dysfunction, comorbidity, hypothyroidism, Guerin's carcinoma, brain, neurotrophins, brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, neurotrophin 3, female rats, experimental model

For citation: Surikova E. I., Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Neskubina I. V., Pogorelova Yu. A., Trepitaki L. K., Cheryarina N. D., Nemashkalova L. A., Arakelova A. Yu., Salatova A. M. Levels of neurotrophins in the brain of female rats in an experimental model of malignant tumor growth under conditions of hypothyroidism. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(3): 43-54. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-4, EDN: MWIEHZ

For correspondence: Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher at the Laboratory of Pathogenesis of Malignant Tumors Research, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: sunsur2000@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4318-7587, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, ResearcherID: AAG-8748-2019

Compliance with ethical standards: work with animals was carried out in accordance with the rules of the «European Convention for the Protection of Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes» (Directive 2010/63/EU), as well as in compliance with the «International Recommendations for Biomedical Research Using Animals» and Order of the Ministry of Health of Russia No. 267 of June 19, 2003 «On Approval of the Rules of Laboratory Practice». The study was approved by the Ethical Committee of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (protocol №24/128 of 1.11.2021).

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 27.04.2023; approved after reviewing 19.07.2023; accepted for publication 28.08.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гипотиреоз, являющийся распространенной эндокринной патологией, поражающей около 5 % населения, чаще женщин, характеризуется замедлением метаболических процессов в организме, а плейотропное действие гормонов щитовидной железы (ТГ) может обусловить влияние гипотиреоза на течение других заболеваний, в частности, онкопатологии. Однако механизм связи между дисфункцией щитовидной железы (гипо-, гиперфункция) и развитием злокачественных опухолей не ясен, а результаты эпидемиологических и экспериментальных исследований противоречивы [1, 2], что обусловливает необходимость изучения взаимодействия тиреоидной дисфункции и развития злокачественной опухоли в экспериментальных моделях [3].

ТГ играют ключевую регулирующую роль во многих физиологических процессах и тесно связаны с нервной системой: их синтез и высвобождение в кровоток строго контролируется осью гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа (ГГТ-ось), которая регулируется ТГ через отрицательную обратную связь [4]. ТГ играют значительную роль и в развитии, и в функционировании зрелой центральной нервной системы (ЦНС), о чем свидетельствует снижение когнитивных функций и объема серого вещества, изменение мозговой активности, различные неврологические нарушения у людей и у экспериментальных животных при дефиците этих гормонов [5]. Природа этих нарушений позволила предположить, что ТГ могут оказывать свое действие в том числе и через регуляцию уровня нейротрофических факторов в центральной и периферической нервной системе.

Современные представления связывают нейротрофины с регуляцией нейропротективных и репаративных процессов нервной ткани (нейро/глиогенез), процессов таргетированного ветвления дендритов и роста аксонов в центральной и периферической нервной системе, синаптогенеза, высвобождения нейротрансмиттеров, с регуляцией активности ионных каналов и рецепторов нейромедиаторов (нейромышечная интеграция и интеграция периферических тканей), а также процессов миелинизации/ремиелинизации. Интересна информация о способности нейротрофинов препятствовать окислительному стрессу и оказывать влияние на процессы апоптоза / аутофагии, участвуя в сохранении структурной и функциональной целостности нейронов и различных структур мозга [6]. Таким образом, нейротрофины рассматриваются как важные регуляторные белки нервной ткани, поддерживающие жизнеспособность и функционирование нейронов и глиальных клеток на всех этапах онтогенеза. Эти процессы обеспечивают структурно-функциональную организацию нейрональной сети – нейропластичность, т.е. адаптацию ЦНС в изменяющихся условиях, прежде всего внутренней среды организма. Доминировавшее представление о неизменности сформировавшейся ЦНС сменилось пониманием реальности структурно-функциональных перестроек зрелого мозга и изменений нейронных связей под влиянием различных эндо-/экзогенных стимулов для обеспечения динамического управления всеми системами организма, т.е. концепция нейропластичности [7]. Предполагается, что происходит конститутивный синтез нейротрофинов и их активное выделение при функциональной необходимости (зависящая от нейрональной активности регулируемая секреция). Обнаружены различия нейротрофического обеспечения мозга в разные периоды онтогенеза, а также при различных заболеваниях вследствие изменения метаболизма нейротрофинов и их доступности [7, 8]. Накапливается информация об экспрессии нейротрофных факторов и их рецепторов в злокачественных опухолях различной локализации, их участии в регуляции процессов развития и прогрессирования злокачественных опухолей, однако практически ничего не известно о функционировании системы нейротрофинов в головном мозге при развитии в организме внемозгового онкологического процесса [9].

В настоящее время интенсивно анализируются и обобщаются результаты многолетних исследований физической (иннервация) и функциональной (регуляторные сигналы) взаимосвязи злокачественных опухолей с периферической и центральной нервной системой организма-опухоленосителя. Это привело к признанию ведущей роли ЦНС, интегрирующей все эндо- и экзогенные сигналы, в регуляции развития и прогрессирования опухолевого процесса и обусловило значительный интерес исследователей к механизмам взаимодействия злокачественных опухолей и ЦНС [9–11].

Цель настоящей работы состояла в изучении содержания членов одного из семейств нейротрофинов (нейротрофического фактора мозга, фактора роста нервов и нейротрофина 3) в коре больших полушарий и в подкорковом веществе мозга самок крыс в экспериментальной модели внемозгового роста злокачественной опухоли в условиях индуцированного гипотиреоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на 47 самках белых нелинейных крыс массой 150–180 г, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). Крыс содержали при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Штамм карци-

номы Герена был получен из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Использованная в эксперименте опухоль – карцинома Герена – представляет собой низкодифференцированный агрессивный рак, выделенный из матки беспородной белой крысы, средняя прививаемость – 75 %, спонтанное рассасывание не наблюдается. Материал для трансплантации получали от крыс-доноров на 12–16-е сутки роста опухоли. Трансплантацию карциномы Герена осуществляли путем стандартного введения суспензии опухолевых клеток в физиологическом растворе под кожу лопатки в объеме 0,5 мл суспензии в разведении 1:10.

Для моделирования состояния гипотиреоза самкам белых нелинейных крыс в течение 30 дней скармливали фармакопейный тиреостатик тиамазол (Мерказолил, «Акрихин», Россия) в суточной дозе 2,5 мг/100 г массы (суммарная доза – 75 мг/100 г массы). Животные не отказывались от еды, прибавили в весе, однако отмечалось ухудшение внешнего вида кожи и шерсти, вялость, сонливость. Для подтверждения состояния гипотиреоза в сыворотке крови определяли содержание общего тироксина и тиреотропного гормона (ТТГ) радиоиммунным методом с помощью стандартных наборов Immunotech (Чехия). При достижении стойкого гипотиреоза (снижение содержания общего тироксина и увеличение содержания ТТГ в сыворотке крови) самкам подкожно перевивали карциному Герена – основная группа (N = 10) – для исследования его влияния на рост злокачественной опухоли. В эксперименте использовали 2 контрольные группы: 1 – крысы с гипотиреозом (N = 10), 2 – самостоятельный подкожный рост карциномы Герена (N = 10). Также были группа интактных животных (N = 10) и группа крыс с самостоятельным подкожным ростом опухоли для оценки продолжительности жизни (N = 7, гибель животных с 19-е по 22-е сутки после перевивки опухоли).

Животных интактной, контрольных и основной групп декапитировали на 18-е сутки после перевивки опухоли. Головной мозг быстро извлекали, на льду отмывали от крови, выделяли кору больших полушарий (серое) и подкорковое (белое) вещество и готовили 10 % гомогенаты, используя 0,1М калий-фосфатный буфер (pH = 7,4), содержащий 0,1 % Твин-20 и 1 % бычий сывороточный альбумин (центрифугирование при +4 °С, 3000 об/мин, 15 мин). Методом ИФА в соответствии с протоколом к набору в каждом образце определяли содержание нейротрофического фактора мозга BDNF (R&D System, USA & Canada), фактора роста нервов β-NGF и нейротрофина 3 NT-3 (RayBiotech, USA).

Для статистического анализа результатов использовали Statistica 6.0. Соответствие распределения нормальному закону оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка (для малых выборок) – в части выборок распределение не соответствовало нормальному закону. Данные в таблицах представлены в виде медианы и квартилей (*Me*; Q1; Q3). Для оценки значимости различий использовали критерий Манна-Уитни, критический уровень значимости $p \leq 0,05$ для парных сравнений, $p \leq 0,017$ при множественных сравнениях (коррекция критического уровня значимости – поправка Бонферрони).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование показало, что у самок крыс с гипотиреозом отмечалось более низкое содержание в сером веществе мозга BDNF и NT3 – в среднем в 2,8 раза, – и более высокое NGF-β – в 2,2 раза по сравнению с уровнем показателей в интактной группе, при этом в белом веществе только уровень NT3 был ниже в 1,6 раза (таблица).

У животных с карциномой Герена отмечались аналогичные изменения содержания BDNF и NGF-β в сером веществе – соответственно, в 1,6 раза ниже и в 2,2 раза выше уровня в интактной группе, а содержание NT3 не отличалось от него; при этом в белом веществе содержание NGF-β и NT3 было выше аналогичных показателей в интактной группе – в 3,1 и в 2,4 раза, соответственно. Таким образом, уровни BDNF и NGF-β в сером веществе при гипотиреозе и при самостоятельном опухолевом росте изменялись однонаправленно, изменение содержания NT3 было более выражено при гипотиреозе и в сером, и в белом веществе мозга, в то время как при самостоятельном опухолевом росте выявлены более значительные изменения содержания NGF-β и NT3 в белом веществе мозга. При этом следует отметить, что у животных интактной группы уровень BDNF и NGF-β в сером и белом веществе мозга не различался, а уровень NT3 был ниже в 1,5 раза в сером по сравнению с уровнем в белом веществе. У самок крыс с гипотиреозом содержание BDNF и NT3 в сером веществе было ниже в среднем в 2,6 раза, чем в белом веществе, а NGF-β – выше в 2,0 раза. У самок крыс с карциномой Герена уровень BDNF в сером и белом веществе не различался, NT3 и NGF-β был ниже в 3,4 и 1,6 раза, соответственно, в сером веществе.

У самок крыс с сочетанной патологией (рост карциномы Герена на фоне гипотиреоза) содержание BDNF в сером веществе не отличалось от показателя в интактной группе, при этом оно было более высоким по сравнению с уровнем как при гипотиреозе, так и при опухолевом росте – в 2,6 и в 1,5 раза, соответственно. Содержание NGF-β в сером веществе было в 1,8 раза выше, чем в интактной группе, изменяясь

аналогично этому показателю в группах с гипотиреозом и с карциномой Герена. При этом содержание NGF-β в белом веществе было в 1,6 раза выше, чем в группах интактной и с гипотиреозом, но ниже в 1,9 раза, чем у самок крыс с карциномой Герена. Содержание NT3 в сером и белом веществе не отличалось от уровня у интактных животных, но при этом было выше в 3,0 и 1,4 раза соответствующих показателей в группе с гипотиреозом и в 2,8 раза ниже показателя в белом веществе самок крыс с карциномой Герена. Таким образом, при сочетании патологий (опухолевый рост на фоне гипотиреоидного состояния) содержание в сером и белом веществе нейротрофинов BDNF и NT3 не отличалось, а содержание NGF-β было выше, чем соответствующие показатели у интактных животных. При этом обращает на себя внимание различная направленность изменения уровня NT3 у самок с гипотиреозом и с самостоятельным ростом карциномы Герена, в то же время содержание NGF-β было более высоким (по сравнению с уровнем у интактных животных) во всех изученных группах, наиболее выражено – у крыс с самостоятельно растущей опухолью. Здесь следует отметить также, что у животных с сочетанной патологией статистически значимых различий между содержанием нейротрофинов в сером и белом веществе мозга не выявлено, в отличие от показателей у животных только с гипотиреозом или с самостоятельно растущей опухолью.

ОБСУЖДЕНИЕ

ТГ имеют фундаментальное значение для развития мозга и являются важными факторами, обеспечивающими его функционирование на протяжении

Таблица. Уровень нейротрофинов в головном мозге самок крыс
Table. The level of neurotrophins in the brain of female rats

	BDNF (пг/г ткани) / pg/gm of tissue	NGF-β (пг/г ткани) / pg/gm of tissue	NT3 (пг/г ткани) / pg/gm of tissue
Интактная группа / Intact group (*N* = 10)			
Серое вещество / Grey matter	7071,4; 6501,7; 7265,4	1859,1; 1600,7; 2091,8	26,2; 18,5; 30,6 p_4 = 0,0017
Белое вещество / White matter	6484,4; 5236,7; 7134,6	2072,8; 2004,7; 2294,8	38,6; 33,6; 42,2
Крысы с гипотиреозом / Rats with hypothyroidism (*N* = 10)			
Серое вещество / Grey matter	2709,9; 2136,4; 3032,8 p_1 = 0,0025 p_4 = 0,0009	4115,6; 3562,9; 4521,8 p_1 = 0,0002 p_4 = 0,0002	8,8; 8,2; 10,3 p_1 = 0,0007 p_4 = 0,0015
Белое вещество / White matter	7555,6; 6986,7; 8321,6	2091,4; 1968,4; 2256,3	23,5; 18,1; 27,6 p_1 = 0,0002
Крысы с карциномой Герена / Rats with Guerin's carcinoma (*N* = 10)			
Серое вещество / Grey matter	4523,0; 4334,0; 4711,0 p_1 = 0,0003	4131,6; 3881,2; 4184,3 p_1 = 0,0002 p_4 = 0,0025	27,6; 19,5; 32,8 p_1 = 0,0003
Белое вещество / White matter	5299,0; 4603,0; 6361,0	6476,9; 5209,1; 7134,6 p_1 = 0,0002	93,3; 82,6; 125,1 p_1 = 0,0012
Крысы с гипотиреозом + карцинома Герена / Rats with hypothyroidism and Guerin's carcinoma (*N* = 10)			
Серое вещество / Grey matter	6938,3; 6354,7; 7183,9 p_2 = 0,0025 p_3 = 0,0004	3308,2; 2860,0; 3832,7 p_1 = 0,0002	26,8; 20,4; 29,4 p_2 = 0,0009
Белое вещество / White matter	7071,4; 6901,7; 7265,4	3408,7; 3286,2; 3522,3 p_1 = 0,0002 p_2 = 0,0002 p_3 = 0,0012	33,9; 31,2; 35,3 p_2 = 0,0002 p_3 = 0,0007

Примечание: множественные сравнения с коррекцией уровня значимости: p_1 – с интактной группой, p_2 – с гипотиреозом, p_3 – с карциномой Герена ($p \le 0,017$). Парные сравнения: p_4 – с белым веществом в соответствующей группе ($p \le 0,05$).
Note: multiple significance level correction comparisons: p_1 – with intact group, p_2 – with hypothyroidism, p_3 – with Guerin's carcinoma ($p \le 0,017$). Pair comparisons: p_4 – with the white matter in the corresponding group ($p \le 0,05$).

всего онтогенеза через геномные (прямое действие на транскрипцию) и негеномные (мембранные, митохондриальные и пр.) механизмы в нейронах и глиальных клетках. Дисфункция в тиреоидной системе тяжело сказывается на функционировании всего организма, и прежде всего ЦНС, нарушая регуляцию нейрогенеза (протекающего и во взрослом мозге), динамику элементов цитоскелета и внутриклеточных транспортных систем, ангиогенеза, пластичности нейронов. При этом не только дефицит, но и недостаточность (субклинические изменения) ТГ оказывают значительное влияние на энергетический метаболизм мозга и всех тканей организма через митохондриальную дисфункцию [4, 12, 13]. При гипотиреозе активируются высвобождение провоспалительных цитокинов и окислительный стресс, что может инициировать нейровоспаление и связанное с ним повреждение нейронов и глиальных клеток, синапсов и миелиновой оболочки [14]. Все эти процессы опосредуются контролем экспрессии многих генов (в том числе генов нейротрофинов и их рецепторов), в которой обнаруживаются более значительные изменения при системном гипотиреозе, чем при изолированном гипотиреозе мозга, связанном с инактивацией транспортеров и дейодиназ, а экспрессия части генов изменяется даже в состоянии легкой гипотироксемии, что предполагает континуум дисфункции щитовидной железы, простирающийся от легких гормональных нарушений (субклинический гипотиреоз, гипотироксемии) до тяжелого гипотиреоза [15–17].

В мозге самок крыс с гипотиреозом нами выявлены изменения уровней нейротрофинов только в сером веществе – меньшее содержание BDNF и NT-3, бóльшее содержание NGF-β, чем у интактных самок. В многочисленных исследованиях взрослого мозга в условиях гипотиреоза показано аналогичное уменьшение уровня BDNF, как наиболее изученного нейротрофина [18, 19]. Установлено, что он экспрессируется нейронами и глиальными клетками с наиболее высоким уровнем в гиппокампе, а также в коре головного мозга, миндалине и мозжечке [19]. Исследования на мышах с нокаутом гена BDNF показали его важнейшую роль, прежде всего, в процессе миелинизации, что особенно важно, и во взрослом мозге, а также в регуляции пластичности нейронов, зависящей от их активности, долговременной потенциации, тормозной и возбуждающей синаптической передачи [18–20]. Было показано участие BDNF в опосредованном ТГ удлинении и ветвлении дендритов в гиппокампе, а снижение уровня BDNF при дефиците этих гормонов связано с аномальным ослаблением их разветвления [18]. Как и BDNF, NT-3 вовлечен в зависимую от активности пластичность синапсов, участвует в усилении сигнализации BDNF, в регуляции роста, дифференцировки, выживания клеток гиппокампа, симпатических и сенсорных нейронов, нокаут приводит к серьезным дефектам движения конечностей [21, 22]. В отношении NGF существует гипотеза о его мощном нейропротекторном действии – обеспечении выживания и функционирования холинергических нейронов базальных ганглиев переднего мозга, регулирующих активность гиппокампа и неокортекса, обеспечении сохранения популяций нейронов и связей между ними в оптимальном функциональном состоянии, контроле репаративных процессов, аксоногенеза. Ряд других гипотез предполагает, что NGF вовлечен во взаимодействия в нейроэндокринноиммунной системе, участвует в механизмах усиления нейровоспаления при развитии стресса [10, 20, 23]. Сопровождающий развитие дисфункции щитовидной железы дисбаланс в системе нейротрофинов отражается в различных неврологических проявлениях гипотиреоза – когнитивных расстройствах, расстройствах настроения, треморе и других двигательных расстройствах, мышечной слабости и пр. При этом изменение уровня отдельных нейротрофинов не всегда приводит к изменению специфической функции, особенно в условиях легкой тироксемии, т.к. компенсаторно может изменяться экспрессия соответствующих рецепторов и взаимодействие с ними других нейротрофических факторов, обладающих значительной плейотропной активностью, что затрудняет определение роли каждого из них в адаптации нервной системы и проявляется в противоречивости результатов множества исследований нейротрофинов при различных состояниях организма [7].

В группе самок крыс с самостоятельным ростом опухоли выявлены изменения содержания нейротрофинов не только в сером веществе мозга – более низкий уровень BDNF и более высокий NGF (аналогично изменениям у крыс с гипотиреозом), – но и в белом – еще более выраженное увеличение NGF и NT-3. Как было показано нами ранее, у самок нелинейных белых крыс изменение содержания основных регуляторов ГГТ-оси и ТГ в крови и тканях наблюдалось не только в группе с гипотиреозом, но и в группах с самостоятельным ростом и наиболее выраженно при сочетании роста злокачественной опухоли с гипотиреозом, что приводило к формированию у них состояния эутиреоидной дисфункции [24]. Также мы обнаружили снижение основной формы ТГ, поглощаемой мозгом – общего и свободного тироксина в сыворотке крови животных с самостоятельным и особенно с сочетанным с гипотиреозом опухолевым ростом [24]. Это очевидно было следствием влияния опухолевого процесса и могло сопровождаться

недостаточностью ТГ в мозге и связанными с нею метаболическими и функциональными изменениями нервной ткани. Поэтому выявленные в настоящем исследовании изменения уровней BDNF и NGF в сером веществе в группе животных с самостоятельным ростом опухоли, сходные с изменениями в группе с гипотиреозом, могут быть следствием состояния эутиреоидной дисфункции у животных этой группы.

В то же время, значительные изменения уровней NGF и NT-3 в белом веществе, т.е. в подкорковых структурах мозга, могут быть отражением взаимодействия активно развивающегося агрессивного (низкодифференцированная карцинома) опухолевого процесса и ЦНС. Согласно концепции нейропластичности все, и прежде всего эндогенные, факторы (физиологические, стрессовые) вызывают реакцию системы нейротрофинов мозга при активации адаптационных процессов [7]. Регуляция экспрессии нейротрофинов, увеличивающая или уменьшающая их содержание в мозге и периферических отделах нервной системы, играет важную роль в физиологии нейронных сетей и функционировании ЦНС. При этом экспериментальные данные свидетельствуют о том, что нейротрофины чаще всего действуют не в месте синтеза, а в целевых компартментах, куда транспортируются ретроградным и антероградным аксональным током [20, 25]. В последние годы активно обсуждается взаимодействие нервной системы и злокачественной опухоли, регулирующее ее рост и прогрессирование. Исследователями подчеркивается важность иннервации опухолей и изучения механизма нейрогенеза при раке, причем установлено, что нейральные предшественники из головного мозга могут мигрировать в опухоли и инициировать там нейрогенез, стимулируя рост опухоли и метастазирование. В настоящее время активно изучается роль периневрaльной инвазии опухоли в прогрессировании опухолевого процесса, ее механизмы и ключевые регуляторы запуска, участие в этом процессе центральной нервной системы через нейротрофины, в частности BDNF, NGF и NT-3 [9, 10, 26]. Установлена их способность поддерживать прорастание нисходящих аксонов в денервированные области с образованием новых синапсов (исследования на моделях травмы спинного мозга). В частности, NT-3, вовлеченный в сигнальный путь NGF (регулирующий аксоногенез), усиливал иннервацию и синаптогенез нескольких типов нисходящих аксонов, участвовал в индукции хемотаксиса, улучшал функциональное восстановление нейронов после травмы, регулируя формирование миелиновой оболочки, [27, 28].

Также NT-3 является единственным выделенным нейротрофином, с высокой аффинностью связывающимся с рецептором TrkC, экспрессия которого значительна в нейронах гиппокампа и кортико-спинального тракта – крупнейшей магистрали связи головного мозга с нижележащими органами. NT-3 и TrkC играют решающую трофическую роль в нейрональной дифференцировке, усилении иннервации и синаптогенезе в центральной и периферической нервной системе, способствуют выживанию олигодендроцитов (регулирующих формирование миелиновой оболочки) и улучшают функциональное восстановление нейронов после травмы спинного мозга. При этом распределение NT-3 и его биологическая активность в различных популяциях нейронов отличается от NGF и BDNF, показывая, что у NT-3 есть своя функция *in vivo* [21, 23, 28]. Обнаружена способность NT-3 индуцировать нейрональную дифференцировку стволовых клеток (на примере стволовых клеток костного мозга), что вызывает особый интерес в связи с появлением доказательств регуляции нейронными входами компартмента опухолевых стволовых клеток [10, 29].

Еще одним моментом, значимым для прогрессирования опухолевого процесса, является нейроиммунное взаимодействие. В настоящее время установлено, что NGF является важным регулятором перекрестных реакций между нервной и иммунной системами, модулируя активность различных иммунных клеток, оказывая про-/противовоспалительные эффекты и в ЦНС, и на периферии [7, 30].

Наиболее интересной в нашем исследовании была группа крыс с ростом карциномы Герена на фоне индуцированного гипотиреоза. Неожиданным было то, что в этой группе статистически значимо отличалось от показателя у интактных животных только содержание NGF, при этом его уровень в белом веществе и уровень NT-3 в сером и белом веществе были промежуточными между соответствующими показателями при гипотиреозе и при самостоятельном росте опухоли. Таким образом, при сочетании патологий в нашем исследовании не наблюдалось синергического усиления изменения содержания нейротрофинов в мозге. Это может быть связано со многими причинами, в том числе как с более сложной патофизиологической ситуацией, на которую реагирует ЦНС – два одновременно существующих патологических состояния, так и с различием биологических особенностей опухолевого процесса в самостоятельном варианте и в сочетании с коморбидной патологией и организма-опухоленосителя на одинаковом сроке наблюдения. Здесь следует обратить внимание на то, что эвтаназию (и извлечение мозга) самок крыс с самостоятельно растущей карциномой Герена и с сочетанием патологий производили на 18-е сутки после перевивки опухоли. В группе с самостоятельным ростом опухоли на этом этапе в организме имелся далеко зашедший опухолевый процесс, а организм

животных был близок к терминальному состоянию. В группе с сочетанием патологий состояние гипотиреоза способствовало увеличению продолжительности жизни самок крыс при торможении роста опухоли, как было показано в работе [24], и у крыс основной группы на 18-е сутки опухолевый процесс был менее активен, а организм был дальше от терминального состояния, чем у животных с самостоятельным ростом опухоли. Вероятно, в условиях гипотиреоза ингибирование метаболизма в целом обусловливает замедление развития опухоли и таким образом увеличивает время на адаптацию ЦНС к опухолевому росту, что и проявляется различиями в содержании нейротрофинов у самок крыс в группах с опухолевым ростом.

Таким образом, результаты нашего исследования показывают часть картины адаптации ЦНС в условиях самостоятельного или одновременного существования двух патологических процессов – гипотиреоза и внемозгового роста опухоли. Обращает на себя внимание различная выраженность изменений содержания нейротрофинов: в коре более значительно при гипотиреозе, в подкорковых структурах – при самостоятельно растущей опухоли, что в последнем случае может иметь отношение также к центральным механизмам контроля размера и формообразования органов. Выявленное уменьшение уровня BDNF в сером веществе и значительное увеличение содержания NT-3 в белом веществе и NGF в сером и белом веществе мозга самок крыс с самостоятельно растущей опухолью, вероятно, свидетельствует об изменении баланса в сторону ухудшения синаптической пластичности в коре и активации процессов аксоно- и синаптогенеза в подкорковых отделах мозга, а также о возможной активации нейрональной регуляции компартмента опухолевых стволовых клеток посредством NT-3-регуляции, что в совокупности способствует активному подкожному росту опухоли. Одной из причин значительно менее выраженного изменения уровня NGF и отсутствия значимых изменений уровня BDNF и NT-3 (по сравнению с интактными животными) при сочетании патологий могут быть различия биологических особенностей опухолевого процесса и организма-опухоленосителя на одинаковом сроке наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленная к настоящему времени информация свидетельствует о значительной вовлеченности нейротрофинов во взаимодействие ЦНС с различными типами тканей организма, в том числе с опухолевой, однако, о функционировании системы нейротрофинов в головном мозге при развитии в организме внемозгового онкологического процесса известно все еще крайне мало. При этом уже очевидно, что передача сигнала носит контекстно-зависимый характер, приводя в опухолях различной локализации и гистоструктуры к противоположным результатам. В настоящем исследовании показано, что в мозге самок крыс наиболее выражено было изменение содержания всех нейротрофинов в коре при гипотиреозе, а при самостоятельном росте опухоли – уровня NGF-β в коре и подкорковом веществе и NT3 – только в подкорковом веществе. При сочетании патологий изменялся только уровень NGF-β в коре и подкорковом веществе. Эти результаты демонстрируют взаимодействие опухоли и ЦНС с изменением баланса регуляторных сигналов в древних (подкорковых) областях мозга, возможно отражая связь с биологическими особенностями активного или ингибированного (в условиях гипотиреоза) роста опухоли.

Список источников

1. Tran TV, Kitahara CM, de Vathaire F, Boutron-Ruault MC, Journy N. Thyroid dysfunction and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. Endocr Relat Cancer. 2020 Apr;27(4):245–259. https://doi.org/10.1530/erc-19-0417
2. Deligiorgi MV, Trafalis DT. The Clinical Relevance of Hypothyroidism in Patients with Solid Non-Thyroid Cancer: A Tantalizing Conundrum. J Clin Med. 2022 Jun;11(12):3417. https://doi.org/10.3390/jcm11123417
3. Kit OI, Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Pogorelova YA, Trepitaki LK, et al. Development of an experimental model of tumor growth under hypothyroidism. Cardiometry. 2022;21:41–49. https://doi.org/10.18137/cardiometry.2022.21.4149
4. Giammanco M, Di Liegro CM, Schiera G, Di Liegro I. Genomic and Non-Genomic Mechanisms of Action of Thyroid Hormones and Their Catabolite 3,5-Diiodo-L-Thyronine in Mammals. Int J Mol Sci. 2020 Jun;21(11):4140. https://doi.org/10.3390/ijms21114140
5. Zhang Y, Yang Y, Tao B, Lv Q, Lui S, He L. Gray Matter and Regional Brain Activity Abnormalities in Subclinical Hypothyroidism. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Feb 24;12:582519. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.582519
6. Доян Ю. И., Сидорова Ю. К., Кичерова О. А., Рейхерт Л. И. Биохимический и клинический взгляд на нейротрофический фактор мозга (BDNF). Медицинская наука и образование Урала. 2018;19(1):165–169.
7. Крыжановская С. Ю., Запара М. А., Глазачев О. С. Нейротрофины и адаптация к средовым стимулам: возможности расширения «терапевтического потенциала» (краткий обзор). Вестник Международной академии наук (Русская секция). 2020;1:36–43.

8. Рудницкая Е. А., Колосова Н. Г., Стефанова Н. А. Нейротрофическое обеспечение головного мозга в онтогенезе и при развитии нейродегенеративных заболеваний. Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2016;(4):72–82.
9. Arese M, Bussolino F, Pergolizzi M, Bizzozero L. An Overview of the Molecular Cues and Their Intracellular Signaling Shared by Cancer and the Nervous System: From Neurotransmitters to Synaptic Proteins, Anatomy of an All-Inclusive Cooperation. Int J Mol Sci. 2022 Nov;23(23):14695. https://doi.org/10.3390/ijms232314695
10. Faulkner S, Jobling P, March B, Jiang CC, Hondermarck H. Tumor Neurobiology and the War of Nerves in Cancer. Cancer Discov. 2019;9(6):702–710. https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-1398
11. Anastasaki C, Gao Y, Gutmann DH Neurons as stromal drivers of nervous system cancer formation and progression. Dev Cell. 2023 Jan;58(2):81–93. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.12.011
12. Głombik K, Detka J, Kurek A, Budziszewska B. Impaired Brain Energy Metabolism: Involvement in Depression and Hypothyroidism. Front Neurosci. 2020 Dec;14:586939. https://doi.org/10.3389/fnins.2020.586939
13. Cioffi F, Giacco A, Goglia F, Silvestri E. Bioenergetic Aspects of Mitochondrial Actions of Thyroid Hormones. Cells. 2022 Mar;11(6):997. https://doi.org/10.3390/cells11060997
14. Głombik K, Detka J, Budziszewska B. Venlafaxine and L-Thyroxine Treatment Combination: Impact on Metabolic and Synaptic Plasticity Changes in an Animal Model of Coexisting Depression and Hypothyroidism. Cells. 2021 Jun;10(6):1394. https://doi.org/10.3390/cells10061394
15. Royland JE, Parker JS, Gilbert ME. A genomic analysis of subclinical hypothyroidism in hippocampus and neocortex of the developing rat brain. J Neuroendocrinol. 2008 Dec;20(12):1319–1338. https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01793.x
16. Morte B, Gil-Ibanez P, Heuer H, Bernal J. Brain Gene Expression in Systemic Hypothyroidism and Mouse Models of MCT8 Deficiency: The Mct8-Oatp1c1-Dio2 Triad. Thyroid. 2021;31:985–993. https://doi.org/10.1089/thy.2020.0649
17. Jurado-Flores M, Warda F, Mooradian A. Pathophysiology and Clinical Features of Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Disease. J Endocr Soc. 2022 Jan;6(2):bvab194. https://doi.org/10.1210/jendso/bvab194
18. Yajima H, Amano I, Ishii S, Sadakata T, Miyazaki W, Takatsuru Y. et al. Absence of Thyroid Hormone Induced Delayed Dendritic Arborization in Mouse Primary Hippocampal Neurons Through Insufficient Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Feb;12:629100. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.629100
19. Madhusudhan U, Kalpana M, Singaravelu V, Ganji V, John N, Gaur A. Brain-Derived Neurotrophic Factor-Mediated Cognitive Impairment in Hypothyroidism. Cureus. 2022;14(4): e23722. https://doi.org/10.7759/cureus.23722
20. Иванов А. Д. Роль NGF и BDNF в регуляции деятельности зрелого мозга. Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. 2014;64(2):137–146. https://doi.org/10.7868/s0044467714020099
21. Ammendrup-Johnsen I, Naito Y, Craig AM, Takahashi H. Neurotrophin-3 Enhances the Synaptic Organizing Function of TrkC-Protein Tyrosine Phosphatase σ in Rat Hippocampal Neurons. J Neurosci. 2015 Sep;35(36):12425–12431. https://doi.org/10.1523/jneurosci.1330-15.2015
22. Hernández-Echeagaray E. Neurotrophin-3 modulates synaptic transmission. Vitam Horm. 2020;114:71–89. https://doi.org/10.1016/bs.vh.2020.04.008
23. Keefe KM, Sheikh IS, Smith GM. Targeting Neurotrophins to Specific Populations of Neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and Their Relevance for Treatment of Spinal Cord Injury. International Journal of Molecular Sciences. 2017;18(3):548. https://doi.org/10.3390/ijms18030548
24. Францианц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., и др. Изменение патофизиологии роста опухоли и функциональной активности гипоталамо-гипофизарнотиреоидной оси у крыс обоего пола с карциномой Герена на фоне гипотиреоза. Южно-Российский онкологический журнал. 2022;3(4):26–39. https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3
25. Sharma V, Singh TG, Kaur A, Mannan A, Dhiman S. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Novel Dynamically Regulated Therapeutic Modulator in Neurological Disorders. Neurochem Res. 2023 Feb;48(2):317–339. https://doi.org/10.1007/s11064-022-03755-1
26. Chen Z, Fang Y, Jiang W. Important Cells and Factors from Tumor Microenvironment Participated in Perineural Invasion. Cancers (Basel). 2023 Feb;15(5):1360. https://doi.org/10.3390/cancers15051360
27. Wang Y, Wu W, Wu X, Sun Y, Zhang YP, Deng LX, et al. Remodeling of lumbar motor circuitry remote to a thoracic spinal cord injury promotes locomotor recovery. eLife. 2018;7:e39016. https://doi.org/10.7554/elife.39016
28. Cong Y, Wang C, Wang J, Li H, Li Q. NT-3 promotes oligodendrocyte proliferation and nerve function recovery after spinal cord injury by inhibiting autophagy pathway. J Surg Res. 2020;247:128–135. https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.10.033
29. Yan Z, Shi X, Wang H, Si C, Liu Q, Du Y. Neurotrophin-3 Promotes the Neuronal Differentiation of BMSCs and Improves Cognitive Function in a Rat Model of Alzheimer's Disease. Front Cell Neurosci. 2021 Feb 10;15:629356. https://doi.org/10.3389/fncel.2021.629356
30. Weihrauch T, Limberg MM, Gray N, Schmelz M, Raap U. Neurotrophins: Neuroimmune Interactions in Human Atopic Diseases. Int J Mol Sci. 2023 Mar 24;24(7):6105. https://doi.org/10.3390/ijms24076105

References

1. Tran TV, Kitahara CM, de Vathaire F, Boutron-Ruault MC, Journy N. Thyroid dysfunction and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. Endocr Relat Cancer. 2020 Apr;27(4):245–259. https://doi.org/10.1530/erc-19-0417
2. Deligiorgi MV, Trafalis DT. The Clinical Relevance of Hypothyroidism in Patients with Solid Non-Thyroid Cancer: A Tantalizing Conundrum. J Clin Med. 2022 Jun;11(12):3417. https://doi.org/10.3390/jcm11123417
3. Kit OI, Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Pogorelova YA, Trepitaki LK, et al. Development of an experimental model of tumor growth under hypothyroidism. Cardiometry. 2022;21:41–49. https://doi.org/10.18137/cardiometry.2022.21.4149
4. Giammanco M, Di Liegro CM, Schiera G, Di Liegro I. Genomic and Non-Genomic Mechanisms of Action of Thyroid Hormones and Their Catabolite 3,5-Diiodo-L-Thyronine in Mammals. Int J Mol Sci. 2020 Jun;21(11):4140. https://doi.org/10.3390/ijms21114140
5. Zhang Y, Yang Y, Tao B, Lv Q, Lui S, He L. Gray Matter and Regional Brain Activity Abnormalities in Subclinical Hypothyroidism. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Feb 24;12:582519. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.582519
6. Doyan YuI, Sidorova YuK, Kicherova OA, Reikhert LI. Biochemical and clinical view of the neurotrophic factor of the brain (BDNF). Medical science and education of the Urals. 2018;19(1):165–169. (In Russ.).
7. Kryzhanovskaya SYu, Zapara MA, Glazachev OS. Neurotrophins and Adaptation to Environmental Stimuli: Opportunities for Expanding «Therapeutic Capacity»* (Mini Review). Herald of the International Academy of Science. Russian Section 2020;1:36–43. (In Russ.).
8. Rudnitskaya EA, Kolosova NG, Stefanova NA. Brain neurotrophic supply in ontogenesis and during development of neurodegenerative diseases. Moscow University Biological Sciences Bulletin. 2016;71(4):245–255.
9. Arese M, Bussolino F, Pergolizzi M, Bizzozero L. An Overview of the Molecular Cues and Their Intracellular Signaling Shared by Cancer and the Nervous System: From Neurotransmitters to Synaptic Proteins, Anatomy of an All-Inclusive Cooperation. Int J Mol Sci. 2022 Nov;23(23):14695. https://doi.org/10.3390/ijms232314695
10. Faulkner S, Jobling P, March B, Jiang CC, Hondermarck H. Tumor Neurobiology and the War of Nerves in Cancer. Cancer Discov. 2019;9(6):702–710. https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-1398
11. Anastasaki C, Gao Y, Gutmann DH Neurons as stromal drivers of nervous system cancer formation and progression. Dev Cell. 2023 Jan;58(2):81–93. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.12.011
12. Głombik K, Detka J, Kurek A, Budziszewska B. Impaired Brain Energy Metabolism: Involvement in Depression and Hypothyroidism. Front Neurosci. 2020 Dec;14:586939. https://doi.org/10.3389/fnins.2020.586939
13. Cioffi F, Giacco A, Goglia F, Silvestri E. Bioenergetic Aspects of Mitochondrial Actions of Thyroid Hormones. Cells. 2022 Mar;11(6):997. https://doi.org/10.3390/cells11060997
14. Głombik K, Detka J, Budziszewska B. Venlafaxine and L-Thyroxine Treatment Combination: Impact on Metabolic and Synaptic Plasticity Changes in an Animal Model of Coexisting Depression and Hypothyroidism. Cells. 2021 Jun;10(6):1394. https://doi.org/10.3390/cells10061394
15. Royland JE, Parker JS, Gilbert ME. A genomic analysis of subclinical hypothyroidism in hippocampus and neocortex of the developing rat brain. J Neuroendocrinol. 2008 Dec;20(12):1319–1338. https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01793.x
16. Morte B, Gil-Ibanez P, Heuer H, Bernal J. Brain Gene Expression in Systemic Hypothyroidism and Mouse Models of MCT8 Deficiency: The Mct8-Oatp1c1-Dio2 Triad. Thyroid. 2021;31:985–993. https://doi.org/10.1089/thy.2020.0649
17. Jurado-Flores M, Warda F, Mooradian A. Pathophysiology and Clinical Features of Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Disease. J Endocr Soc. 2022 Jan;6(2):bvab194. https://doi.org/10.1210/jendso/bvab194
18. Yajima H, Amano I, Ishii S, Sadakata T, Miyazaki W, Takatsuru Y. et al. Absence of Thyroid Hormone Induced Delayed Dendritic Arborization in Mouse Primary Hippocampal Neurons Through Insufficient Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Feb;12:629100. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.629100
19. Madhusudhan U, Kalpana M, Singaravelu V, Ganji V, John N, Gaur A. Brain-Derived Neurotrophic Factor-Mediated Cognitive Impairment in Hypothyroidism. Cureus. 2022;14(4): e23722. https://doi.org/10.7759/cureus.23722
20. Ivanov AD. The Role of NGF and BDNF in Mature Brain Activity Regulation. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2014;64(2):137–146. (In Russ.). https://doi.org/10.7868/s0044467714020099
21. Ammendrup-Johnsen I, Naito Y, Craig AM, Takahashi H. Neurotrophin-3 Enhances the Synaptic Organizing Function of TrkC-Protein Tyrosine Phosphatase σ in Rat Hippocampal Neurons. J Neurosci. 2015 Sep;35(36):12425–12431. https://doi.org/10.1523/jneurosci.1330-15.2015
22. Hernández-Echeagaray E. Neurotrophin-3 modulates synaptic transmission. Vitam Horm. 2020;114:71–89. https://doi.org/10.1016/bs.vh.2020.04.008
23. Keefe KM, Sheikh IS, Smith GM. Targeting Neurotrophins to Specific Populations of Neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and Their Relevance for Treatment of Spinal Cord Injury. International Journal of Molecular Sciences. 2017;18(3):548. https://doi.org/10.3390/ijms18030548

24. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Surikova EI, Neskubina IV, Pogorelova YuA, et al. Changes in pathophysiology of tumor growth and functional activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in rats of both sexes with the development of Guerin's carcinoma on the background of hypothyroidism. South Russian Journal of Cancer. 2022;3(4):26–39. https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3
25. Sharma V, Singh TG, Kaur A, Mannan A, Dhiman S. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Novel Dynamically Regulated Therapeutic Modulator in Neurological Disorders. Neurochem Res. 2023 Feb;48(2):317–339. https://doi.org/10.1007/s11064-022-03755-1
26. Chen Z, Fang Y, Jiang W. Important Cells and Factors from Tumor Microenvironment Participated in Perineural Invasion. Cancers (Basel). 2023 Feb;15(5):1360. https://doi.org/10.3390/cancers15051360
27. Wang Y, Wu W, Wu X, Sun Y, Zhang YP, Deng LX, et al. Remodeling of lumbar motor circuitry remote to a thoracic spinal cord injury promotes locomotor recovery. eLife. 2018;7:e39016. https://doi.org/10.7554/elife.39016
28. Cong Y, Wang C, Wang J, Li H, Li Q. NT-3 promotes oligodendrocyte proliferation and nerve function recovery after spinal cord injury by inhibiting autophagy pathway. J Surg Res. 2020;247:128–135. https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.10.033
29. Yan Z, Shi X, Wang H, Si C, Liu Q, Du Y. Neurotrophin-3 Promotes the Neuronal Differentiation of BMSCs and Improves Cognitive Function in a Rat Model of Alzheimer's Disease. Front Cell Neurosci. 2021 Feb 10;15:629356. https://doi.org/10.3389/fncel.2021.629356
30. Weihrauch T, Limberg MM, Gray N, Schmelz M, Raap U. Neurotrophins: Neuroimmune Interactions in Human Atopic Diseases. Int J Mol Sci. 2023 Mar 24;24(7):6105. https://doi.org/10.3390/ijms24076105

Информация об авторах:

Сурикова Екатерина Игоревна ✉ – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4318-7587, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, ResearcherID: AAG-8748-2019

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3618-6890, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, ResearcherID: Y-1491-2018

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-2302-8271, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, ResearcherID: AAG-8708-2019

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3972-2452, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, ResearcherID: AAE-3540-2019

Нескубина Ирина Валерьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7395-3086, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, ResearcherID: AAG-8731-2019

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-2674-9832, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, ResearcherID: AAE-4168-2022

Трепитаки Лидия Константиновна – к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9749-2747, SPIN: 2052-1248, Author ID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, ResearcherID: AAG-9218-2019

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3711-8155, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Немашкалова Людмила Анатольевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2713-8598, SPIN: 1355-8652, Author ID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

Аракелова Алина Юрьевна – аспирант отделения абдоминальной онкологии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2739-1307

Салатова Айна Майрбековна – врач-эндокринолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2328-0987, SPIN: 2484-8729, AuthorID: 1039840

Information about authors:

Ekaterina I. Surikova ✉ – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher at the Laboratory of Pathogenesis of Malignant Tumors Research, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4318-7587, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, ResearcherID: AAG-8748-2019

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy Director General for Science, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3618-6890, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, ResearcherID: Y-1491-2018

Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Pathogenesis of Malignant Tumors Research, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-2302-8271, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, ResearcherID: AAG-8708-2019

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Pathogenesis of Malignant Tumors Research, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3972-2452, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, ResearcherID: AAE-3540-2019

Irina V. Neskubina – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Pathogenesis of Malignant Tumors Research, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7395-3086, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, ResearcherID: AAG-8731-2019

Yulia A. Pogorelova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Pathogenesis of Malignant Tumors Research, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-2674-9832, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, ResearcherID: AAE-4168-2022

Lidija K. Trepitaki – Cand. Sci. (Biology), Junior Researcher at the Laboratory of Pathogenesis of Malignant Tumors Research, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9749-2747, SPIN: 2052-1248, Author ID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, ResearcherID: AAG-9218-2019

Natalia D. Cheryarina – Doctor-Laboratory Assistant at the Laboratory of Pathogenesis of Malignant Tumors Research, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3711-8155, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Lyidmila A. Nemashkalova – Researcher at the Laboratory of Pathogenesis of Malignant Tumors Research, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2713-8598, SPIN: 1355-8652, Author ID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

Alina Yu. Arakelova – Postgraduate student at the Department of Abdominal Oncology №1, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2739-1307

Aina M. Salatova – Endocrinologist, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2328-0987, SPIN: 2484-8729, AuthorID: 1039840

Вклад авторов:

Сурикова Е. И. – анализ и интерпретация результатов, написание текста;
Франциянц Е. М. – концепция эксперимента, методология, окончательное утверждение рукописи;
Бандовкина В. А. – концепция и дизайн эксперимента, научное редактирование;
Каплиева И. В. – анализ и интерпретация результатов, научное редактирование;
Нескубина И. В. – статистический анализ;
Погорелова Ю. А. – проведение эксперимента, выполнение ИФА анализа;
Трепитаки Л. К. – проведение эксперимента;
Черярина Н. Д. – редактирование рукописи, оформление библиографии;
Немашкалова Л. А. – редактирование рукописи;
Аракелова А. Ю. – подбор публикаций по теме статьи, оформление библиографии;
Салатова А.М. – подбор публикаций по теме статьи, оформление библиографии.

Contribution of the authors:

Surikova E. I. – results analysis and interpretation, scientific tex to writing;
Frantsiyants E. M. – concept of the experiment, methodology, final approval of the manuscript;
Bandovkina V. A. – concept and design of the experiment, scientific editing;
Kaplieva I. V. – results analysis and interpretation, scientific editing;
Neskubina I. V. – statistical analysis;
Pogorelova Yu. A. – running the experiment, performing ELISA;
Trepitaki L. K. – running the experiment;
Cheryarina N. D. – editing manuscript, bibliography design;
Nemashkalova L. A. – editing the manuscript;
Arakelova A. Yu. – selection of publications on the topic of the article, bibliography design;
Salatova A. M. – selection of publications on the topic of the article, bibliography design.

Исследования и практика в медицине 2023. Т. 10, № 3. С. 55-68
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-5
https://elibrary.ru/KZLERK
3.1.6. Онкология, лучевая терапия
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

BY 4.0

РЕАЛИЗАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА МИТОХОНДРИЙ ГЛИОБЛАСТОМЫ ЧЕЛОВЕКА В ОРГАНИЗМЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ ЖИВОТНЫХ

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, А. И. Шихлярова, И. В. Нескубина✉

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
✉ neskubina.irina@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Получение экстракраниальных диффузных опухолевых очагов глиобластомы в организме мышей Balb/c Nude путем имплантации митохондрий, изолированных из глиобластомы человека.

Материалы и методы. Митохондрии глиобластомы человека выделяли с применением дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге. Митохондриальные образцы разводили 0,9 % раствором NaCl до концентрации 3 мг белка в 0,4 мл физиологического раствора. Мышам линии Balb/c Nude (*N* = 6) внутрибрюшинно одноразово трансплантировали свежеизолированные митохондрии глиобластомы из расчета 3 мг белка на 1 животное в 0,4 мл физиологического раствора. Контролем служили мыши-самцы линии Balb/c Nude (*N* = 4), которым одноразово внутрибрюшинно вводили 0,4 мл физиологического раствора. Всех животных умерщвляли путем декапитации на гильотине через 17-21 дней после парентеральной имплантации митохондрий, изолированных из глиобластомы.

Результаты. Выявлены особые изменения структуры селезенки (*N* = 4): на множественных полях зрения отмечалось образование тяжей из клеток, напоминающих мультиформную глиобластому. Об инициации диффузного роста клеток глиобластомы в стромальной части красной пульпы селезенки свидетельствовала экспрессия GFAP и ki-67, которая фиксировалась и в препарате опухоли пациентки с глиобластомой. При морфологическом исследовании брыжейки и лимфоузлов были выявлены множественные участки с атипичными клетками, напоминающие мультиформную глиобластому, локализующиеся в фиброзных перегородках и синусах. В брыжейке и лимфатическом узле мышей Balb/c Nude (*N* = 6) после трансплантации митохондрий глиобластомы человека четко определялись окрашенные гранулы с соответствующим иммуногистохимическим профилем – GFAP и ki-6. Дополнительное исследование иммунофенотипа клеток у мышей Balb/c Nude в селезенке, брыжейке и лимфоузлах по общепринятому маркеру S100 не оставляло сомнений в индукции злокачественного роста после трансплантации митохондрий, изолированных из глиобластомы человека.

Заключение. Показано, что применение парентеральной имплантации митохондрий, изолированных из глиобластомы человека, умышей-самцов линии Balb/c Nude вызывает рост и развитие в организме животных экстракраниальных очагов глиобластомы.

Ключевые слова:
митохондрии, глиобластома, имплантация митохондрий, морфологическое исследование, экспериментальная онкология

Для цитирования: Кит О. И., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Нескубина И. В. Реализация злокачественного потенциала митохондрий глиобластомы человека в организме иммунодефицитных животных. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(3): 55-68. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-5, EDN: KZLERK

Для корреспонденции: Нескубина Ирина Валерьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: neskubina.irina@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7395-3086, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, ResearcherID: AAG-8731-2019

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). От пациента получено подписанное информированное согласие на взятие и передачу биологического материала для проведения научных исследований, государственных заданий в общественно и социально-полезных целях.
Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/EEC) и Хельсинкской декларации, а также в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 24.12.2019 был одобрен протокол исследования (протокол этического комитета №15/75) по работе с мышами линии Balb/c Nude.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 27.04.2023; одобрена после рецензирования 11.08.2023; принята к публикации 28.08.2023.

© Кит О. И., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Нескубина И. В., 2023

Research and Practical Medicine Journal. 2023. Vol. 10, No. 3. P. 55-68
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-5
https://elibrary.ru/KZLERK
Oncology, radiotherapy
ORIGINAL ARTICLE

REALIZATION OF MALIGNANT POTENTIAL OF HUMAN GLIOBLASTOMA MITOCHONDRIA IN IMMUNODEFICIENT ANIMALS

O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, A. I. Shikhlyarova, I. V. Neskubina✉

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
✉ neskubina.irina@mail.ru

Abstract

Purpose. Obtaining extracranial diffuse tumor foci of glioblastoma in Balb/c Nude mice by implantation of mitochondria isolated from human glioblastoma.

Material and methods. Human glioblastoma mitochondria were isolated using differential centrifugation in a high speed refrigerated centrifuge. Mitochondrial samples were diluted with 0.9 % NaCl solution to a protein concentration of 3 mg of protein in 0.4 ml of saline. Balb/c Nude mice (*N* = 6) were intraperitoneally transplanted with freshly isolated glioblastoma mitochondria at the rate of 3 mg of protein per 1 animal in 0.4 ml of physiological solution. Male mice of Balb/c Nude line (*N* = 4), which were injected once intraperitoneally with 0.4 ml of physiological solution, served as control. All animals were euthanized by guillotine decapitation 17-21 days after parenteral implantation of mitochondria isolated from glioblastoma.

Results. Specific changes in the spleen structure were revealed (*N* = 4): the formation of strands of cells resembling glioblastoma multiforme was observed in multiple fields of vision. The initiation of diffuse growth of glioblastoma cells in the stromal part of the red pulp of the spleen was evidenced by the expression of GFAP and ki-67, which were also recorded in the tumor preparation of the patient with glioblastoma. Morphological examination of the mesentery and lymph nodes revealed multiple areas with atypical cells resembling glioblastoma multiforme, localized in fibrous septa and sinuses. Stained granules with the corresponding immunohistochemical profile, GFAP and ki-6, were clearly defined in the mesentery and lymph node of a Balb/c Nude mouse (*N* = 6) after transplantation of human glioblastoma mitochondria. An additional study of the immunophenotype of cells in the spleen, mesentery, and lymph nodes of Balb/c Nude mice by the generally accepted marker S100 left no doubt about the induction of malignant growth after transplantation of mitochondria isolated from human glioblastoma.

Conclusions. Parenteral implantation of mitochondria isolated from human glioblastoma in male Balb/c Nude mice Might cause the growth and development of extracranial foci of glioblastoma in animals.

Keywords:
mitochondria, glioblastoma, mitochondrial implantation, morphological study, experimental oncology

For citation: Kit O. I., Frantsiyants E. M., Shikhlyarova A. I., Neskubina I. V. Realization of malignant potential of human glioblastoma mitochondria in immunodeficient animals. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(3): 55-68. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-5, EDN: KZLERK

For correspondence: Irina V. Neskubina – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: neskubina.irina@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7395-3086, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, ResearcherID: AAG-8731-2019

Compliance with ethical standards: the ethical principles required by the World Medical Association Declaration of Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013) were observed in the work. Signed informed consent was obtained from the patient for the collection and transfer of biological material for scientific research, governmental assignments for public and socially beneficial purposes.
Work with animals was carried out in accordance with the rules of the European Convention for the Protection of Animals Used in Experiments (Directive 86/609/EEC) and the Declaration of Helsinki, as well as in accordance with the "International Recommendations for Biomedical Research Using Animals" and Order of the Ministry of Health of Russia No. 267 of 19 June 2003 «On Approval of the Rules of Laboratory Practice». On December 24, 2019, the Commission on Bioethics of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia approved the study protocol (protocol of the ethical committee No. 15/75) for working with mice of the Balb/c Nude line.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 27.04.2023; approved after reviewing 11.08.2023; accepted for publication 28.08.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Глиобластома (ГБ) остается одним из неизлечимых первичных злокачественных новообразований головного мозга и связано это с рядом факторов, к примеру, таким, как отсутствие единого целевого онкогенного пути, что является одной из причин, которые еще больше усложняют ее лечение и исследование [1]. ГБ всегда метастазирует за пределы центральной нервной системы (ЦНС). Однако, она может быть очень инвазивной в пределах паренхимы головного мозга, что серьезно ограничивает эффективность хирургического вмешательства и лучевой терапии [1].

Как и в других солидных опухолях, в ГБ присутствует нарушение физиологии митохондрий, которое считается ключевым фактором прогрессирования данной опухоли. Как митохондриальная функция, так и дисфункция играют важную роль в онкогенезе ГБ, поскольку митохондрии модулируют поддержание свойств стволовых клеток, покоя и дифференцировки ГБ, тогда как митохондриальные нарушения необходимы для разрешения устойчивости глиальных стволовых клеток к лечению. Субклеточное распределение митохондрий коррелирует с миграционными и инвазивными возможностями клеток ГБ [1]. Было показано, что антагонисты PI3K запускают транспорт энергетически активных удлиненных митохондрий в кортикальный цитоскелет опухолевых клеток. По-видимому, перемещенные митохондрии ускоряют динамику ламеллиподий, вызывают более активный оборот фокальных адгезивных комплексов, увеличивают скорость и расстояние миграции клеток, что в конечном итоге приводит к более высоким показателям инвазии клеток ГБ [2]. Митохондрии поддерживают инвазивность ГБ не только за счет снабжения аденозин трифосфатом (АТФ), но и за счет контроля экспрессии поверхностных гликанов в стволовых клетках глиомы. Мутации в генах, кодирующих компоненты митохондриальных белковых комплексов, могут приводить к повышенной выработке супероксидного радикала, что приводит к устойчивым АФК-зависимым онкогенным путям и индукции митохондриальной ДНК. Эти изменения связаны с повышенным риском онкогенеза и метастазирования при глиобластоме [3].

Нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) у пациентов с метастазами и ГБ высокой степени злокачественности связано с нарушением, как эндотелиальных плотных контактов, так и взаимодействий астроцитов и эндотелиальных клеток. Нарушение ГЭБ также влияет на перитуморальный отек, развитие и прогрессирование опухоли. В дополнение к вышеупомянутым факторам, другие механизмы выхода злокачественных клеток включают сосудистую инвазию, лимфатическое распространение, периневральное распространение черепных нервов и прямую инвазию [4].

Суммируя предполагаемые препятствия для метастазирования ГБ следует отметить следующие особенности: защиту ГЭБ, отсутствие лимфатических метастазов, приписываемое отсутствию лимфатических каналов в системе ЦНС, подавление экстракраниального роста клеток ГБ иммунной системой и предположение о неспособности клеток ГБ проникать/разрушать внеклеточный матрикс других тканей, кроме тканей головного мозга [5]. Однако и эти факты в литературе оспариваются. Во-первых, экспериментальные данные доказывают, что ГЭБ неэффективно блокирует перенос клеток за пределы внутричерепного пространства, а кровеносные сосуды ГБ скомпрометированы вставками дифференцированных мезинхимальных стволовых клеток (перицитов), ассоциированных с раком фибробластов (КАФ), и даже самих раковых клеток, имитирующих эндотелиальные клетки. Во-вторых, в ЦНС мышей и человека была обнаружена функциональная выстилка лимфатических сосудов, состоящая из типичных эндотелиальных синусов твердой мозговой оболочки, ведущих к глубоким шейным лимфатическим узлам [6].

В последнее время, в связи с ростом заболеваемости глиомой и достижениями в их диагностике [7], количество сообщений о пациентах ГБ с экстракраниальными метастазами постепенно увеличивается. Так, в статье Размологовой О. Ю. и Соколовой Т. В. (2013) представлен случай метастазирования глиобластомы у женщины 64 лет, умершей в раннем послеоперационном периоде после удаления опухоли. Метастазы в легких были диагностированы при аутопсии. Фактором, способствующим экстракраниальному экстраневральному гематогенному распространению опухолевого процесса, явилась опухолевая инвазия верхнего сагиттального синуса – крупного венозного коллектора, имеющего сброс крови в систему верхней полой вены [8]. К сожалению, в отечественной литературе такие случаи единичны. В исследовании Chen J. и соавт. (2022) были рассмотрены и проанализированы клинические характеристики 15 пациентов ГБ с метастазами в позвоночник. Поскольку такие метастазы обычно возникают одновременно или последовательно с прогрессированием ГБ, они часто протекают бессимптомно или симптомы появляются поздно [9]. В мета-анализе Cunha и соавт. (2019) в 11 из 114 случаев метастатического поражения глиобластомы были метастазы в один орган, и только 12 случаев – метастазы ГБ в несколько очагов [10]. Наиболее частая первичная локализация ГБ с экстракраниальными метастазами – височная доля, а ее метастатические очаги включают легкие, плевру, лимфатические узлы, печень, кожу, волосистую часть

головы, околоушную железу, селезенку, поджелудочную железу, брыжейку кишечника, брюшину, эпидуральное пространство и кости, а также часто распространяется на мозговые оболочки или спинной мозг через спинномозговую жидкость [11, 12]. Liu J. и соавт. (2020) сообщили о 46-летнем мужчине с первичной ГБ без сопутствующих патологий, у которого развилась обширная внечерепная прогрессия и отдаленные метастазы [4]. Мультиформную глиобластому с метастазами в кожу описали и Nakib C. E. и соавт. (2022) [12].

Таким образом, к настоящему времени рассмотрено достаточно много случаев экстракраниального метастазирования ГБ, однако механизмы этого явления остаются плохо изученными. Очевидна и роль митохондрий в прогрессировании ГБ, при этом их участие в экстракраниальном метастазировании не известно.

Линейные животные широко используются в экспериментальной практике, во многих областях биологии и медицины [13–15]. Результаты исследований, выполненных на линейных животных, являются сопоставимыми и могут быть повторены в любое отдаленное время и в любом другом научном центре.

Выбор животного определяется видовой принадлежностью клеточного материала. Для исследования рекомендуется использовать иммунодефицитных животных. Наиболее предпочтительными моделями являются стандартные сертифицированные животные с генетически обусловленным иммунодефицитом – бестимусные мыши (голые мыши, Nude). Эти животные являются носителями аутосомно-рецессивной мутации, которая в гомозиготном состоянии приводит к отсутствию внутриутробной закладки тимуса и волосяных луковиц, в результате чего они дефицитны по Т-лимфоцитам и лишены шерстного покрова [16].

Целью исследования является получение экстракраниальных диффузных опухолевых очагов глиобластомы в организме мышей Balb/c Nude путем имплантации митохондрий, изолированных из глиобластомы человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение опухолевого материала

Во время операции краниотомии производили удаление у больной глиобластомы.

Часть опухоли быстро помещали в стерильный холодный раствор, содержащий 0,22 М маннитол, 0,3 М сахароза, 1мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10мМ HEPES, pH 7,4.

Митохондрии выделяли с применением дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, BECMAN COULTER, USA по методу Егоровой М. В., Афанасьева С. А. (2011) [17] и Гуреева А. П. и соавт. (2015) [18]. Митохондриальные образцы разводили 0,9 % раствором NaCl до концентрации 3 мг белка в 0,4 мл физиологического раствора.

Для имплантации изолированных митохондрий глиобластомы использовали мышей-самцов линии Balb/c Nude, которые были получены из ФГБУ МНИЦ Научный центр биомедицинских технологий «Андреевка» ФМБА (Московская область). Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/EEC) и Хельсинкской декларации, а также в соответствии с 62 «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Все животные содержались в одинаковых условиях в стандартных пластиковых клетках при естественном освещении, температуре воздуха 22–26 °С и со свободным доступом к пище и воде. Животные ежедневно получали стандартный кормовой рацион и воду, проводили постоянное наблюдение с регулярным осмотром и взвешиванием. Манипуляции с животными производили в боксе с соблюдением общепринятых правил асептики и антисептики.

Мышам-самцам линии Balb/c Nude (N = 6) с начальной массой 28,5–32,1 г внутрибрюшинно одноразово имплантировали свежеизолированные митохондрии глиобластомы из расчета 3 мг белка на 1 животное в 0,4 мл физиологического раствора.

Контролем служили мыши-самцы линии Balb/c Nude (N = 4) с начальной массой 27–32,5 г, которым однократно внутрибрюшинно вводили 0,4 мл физиологического раствора.

Всех животных умерщвляли путем декапитации на гильотине через 17–21 дней после парентеральной имплантации митохондрий, изолированных из глиобластомы, когда у животных появлялись следующие симптомы: потеря массы тела ≥ 25 % (таблица), вялость, шаткая походка.

Для изучения морфологических параметров использовали выделенные после декапитации мышей Balb/c Nude фрагменты/сектора тканей селезенки, брыжейки, лимфатического узла и фиксировали в 10 % нейтральном формалине. После парафиновой проводки блоки резали на микротоме толщиной 2–4 мкм, окрашивали гематоксилин-эозином и оценивали в проходящем свете при увеличении объектива × 5, × 10, × 100, × 200 (масляная иммерсия) с использованием микроскопа Axiovert (Carl 44 Zeiss, Германия) и программы визуализации изображе-

ний Axiovision 4 (Carl Zeiss, Германия). Проводилось установление иммунофенотипа опухолевых клеток экспериментальных животных (ИГХ-маркеры: GFAP+, S100, ki-67, Grad4).

Характеристика больной. Больная Ч., 28.11.1958 г. рождения поступила в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ России 30.09.2022 г. с жалобами на периодические головные боли, общую слабость.

Из анамнеза. В начале августа 2022 г. остро возникла слабость левых конечностей и лица. Госпитализирована в ГБУЗ «НИИ-Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского» Минздрава России, где находилась с 31.08.2022 г. по 06.09.2022 г. Выполнено МРТ головного мозга с контрастным усилением с выраженными артефактами 01.09.2022 г.: объемное образование правой лобно-височно-подкорковой области 42 × 56 × 54 мм, смещение срединных структур – 10 мм. Самостоятельно обратилась в «НМИЦ онкологии». Рекомендовано хирургическое лечение в отделении нейрохирургии. МРТ головного мозга 14.09.2022 г.: срединные структуры смещены влево на уровне средне-черепной ямки до 5–6 мм. В подкорковых ядрах, островке, лобной и височных долях правого полушария выявлена зона распада.

Таблица. Динамика массы тела мышей-самцов линии Balb/c Nude после внутрибрюшинной имплантации митохондрии глиобластомы и органы поражения злокачественным процессом
Table. Dynamics of body weight of Balb/c Nude male mice after intraperitoneal implantation of glioblastoma mitochondria and organs affected by a malignant process

№	Масса тела животных (г) до опыта / Animal body weight (g) before experiment	Масса тела животных на 17-е сутки опыта / body weight of animals on the 17th day of the experiment		Масса тела животных на 19-е сутки опыта / body weight of animals on the 19th day of the experiment		Масса тела животных на 21-е сутки опыта / body weight of animals on the 21st day of the experiment		Органы поражения / organs affected
		Абс. / Abs. (%)	Абс. / Abs.	Абс. / Abs. (%)	Абс. / Abs.	Абс. / Abs. (%)	Абс. / Abs.	
1	28,5	21,2 (25,6)		–	–	–	–	Лимфоузлы, селезенка, брыжейка / Lymph nodes, spleen, mesentery
2	29,0		28,1	20,4 (29,7)		–	–	Лимфоузлы, брыжейка / Lymph nodes, mesentery
3	31,0	23,3 (24,8)		–	–	–	–	Лимфоузлы, селезенка, брыжейка / Lymph nodes, spleen, mesentery
4	32,1		31,2	21,2 (32,0)		–	–	Лимфоузлы, брыжейка / Lymph nodes, mesentery
5	29,7		27,3	22,3 (24,9)		–	–	Лимфоузлы, селезенка, брыжейка / Lymph nodes, spleen, mesentery
6	30,1		29,5		27,3	20,1 (33,2)		Лимфоузлы, селезенка, брыжейка / Lymph nodes, spleen, mesentery
M ± *m*	30,066 ± 0,539	22,25 ± 1,050	29,02 ± 0,855	21,3 ± 0,550				

Примечание: Абс. – масса тела животного в граммах; % – потеря массы тела на момент декапитации. Данные таблиц представлены в виде *M* ± *m*, где *M* – среднее арифметическое значение, *m* – стандартная ошибка среднего. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0.
Note: Abs. – body weight of the animal in grams; % – body weight loss at the moment of decapitation. Table data are presented as *M* ± *m*, where *M* – arithmetic mean, *m* – standard error of the mean. Statistical analysis of the results was performed using Statistica 10.0 software package.

Компрессия 3-го и правого бокового желудочка мозга. Снижение субарахноидального пространства, боковой щели правого полушария. После внутривенного введения отмечается диффузное равномерное периферическое накопление контраста тканью опухоли в правом полушарии, размерами узла 45 × 60 мм. При DTI разрушение проводящих трактов на уровне опухоли, вовлечение в процесс правого кортико-спинального тракта, инфильтрация передних его отделов, большая часть тракта сдавлена. Боковые желудочки мозга ассиметричны, D < S, не расширены. IV желудочек не расширен. Очаг глиоза в левой лобной доли. Гиперостаз левой лобной кости. Дополнительных образований в области мосто-мозжечковых углов не выявлено. Орбиты и хиазмальная область без особенностей, гипофиз в размерах не увеличен, ткань гипофиза имеет обычный сигнал. Хиазмальная цистерна не расширена. Умеренное расширение большой мозговой и нижней ретроцеребральной цистерн. Остальные субарахноидальные пространства и борозды полушарий головного мозга нерезко неравномерно расширены. Боковые щели мозга ассиметричны, D < S. Миндалины мозжечка расположены на уровне большого затылочного отверстия краниовертебральный переход без особенностей.

Тяжесть пациента при поступлении: средняя.

Диагноз: глиальная опухоль правых лобных и височных долей головного мозга T3N1M0 с распространением в сильвиев пакет, подкорковую область, стадия опухолевого процесса – IIIa. Клиническая группа 2.

Оперативное вмешательство: удаление новообразования больших полушарий головного мозга с применением микрохирургической техники.

Гистологическое исследование 111288–99 от 12.10.2022 г.: морфологическая картина характерна для глиобластомы, NOS, Grad4 (ВОЗ, 2016). Для уточнения иммунофенотипа опухолевых клеток и степени злокачественности рекомендуется иммуногистохимическое (ИГХ) исследование.

Иммуногистохимическое исследование 111294–95/22 от 20.10.2022 г.: морфологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток (GFAP+, S100, ki-67–15 %) характерные для глиобластомы, NOS, Grad4 (ВОЗ, 2016).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При общем морфологическом исследовании препарата селезенки мышей Balb/c Nude после имплантации изолированных митохондрий глиобластомы отмечено сохранение общей архитектоники со значительным кровонаполнением, отвечающим кроветворному статусу органа (рис. 1 а, б). Красная пульпа селезенки мышей (N = 4) была представлена расширенными венозными синусами и клеточными элементами, включая, главным образом, эритроциты и лимфоциты, а также лейкоциты, плазматические клетки, моноциты и макрофаги. Обращало на себя внимание реактивное состояние ретикулярной ткани, переходящей в ретикулярную строму мальпигиевых телец (белая пульпа селезенки), размеры и структура которых значительно варьировали по всей поверхности органа с доминированием крупных с расширенными герминативными центрами и узкими периферическими слоями иммунокомпетентных клеток.

Вместе с тем, были выявлены особые изменения, которые указывали на развитие патологического процесса. На множественных полях зрения отмечалось значительное расширение стромальных путей активной миграции атипичных клеток, принимающих форму рекрутированных фибробластов (рис. 1 в, г), а также образование тяжей из клеток, напоминающих мультиформную глиобластому (рис. 1 д, е).

Кроме того, отмечались скопления округлых атипичных лимфоцитоподобных клеток с выраженной гиперхромией ядер, а также множественные участки с гигантскими многоядерными клетками типа мегакариоцитов с характерными ядрами неправильной формы (рис. 1 ж, з). Обилие мегакариоцитов по всей поверхности препарата, как известно, служит косвенным подтверждением воздействия фактора опухолевой природы, который оказывает существенное гемолитическое влияние.

При морфологическом исследовании брыжейки и лимфоузлов на малом увеличении микроскопа (об. × 5), их структура не была патологически изменена и никаких аномальных макроконгломераций выявлено не было (рис. 2, 3 а, б). Однако при значительном приближении (об. × 10, × 40), были выявлены множественные участки с атипичными клетками, напоминающие мультиформную глиобластому, и локализующиеся в фиброзных перегородках и синусах (рис. 3 в, г). Необычная тропность митохондрий глиобластомы к структурным элементам лимфоидной ткани проявлялась формированием стромальных клеток глиального характера в стенках трабекулярных синусов, лабиринтах лимфатических узлов и мозговых синусов, а также в окружении кровеносных сосудов (рис. 3 д, е). Помимо ретикулярной сети коллагеновых волокон и проводящей системы, возможность заселения имплантируемого опухолевого материала, состоящего из изолированных митохондрий, продемонстрирована на снимках перегородок брыжейки, которые, как хорошо известно, также включают помимо кровеносных сосудов и нейрональные структуры. В связи с этим, полученный эффект диффузного распространения митохондрий глиобластомы через фибробластический ретикулярный путь вполне соответствует существую-

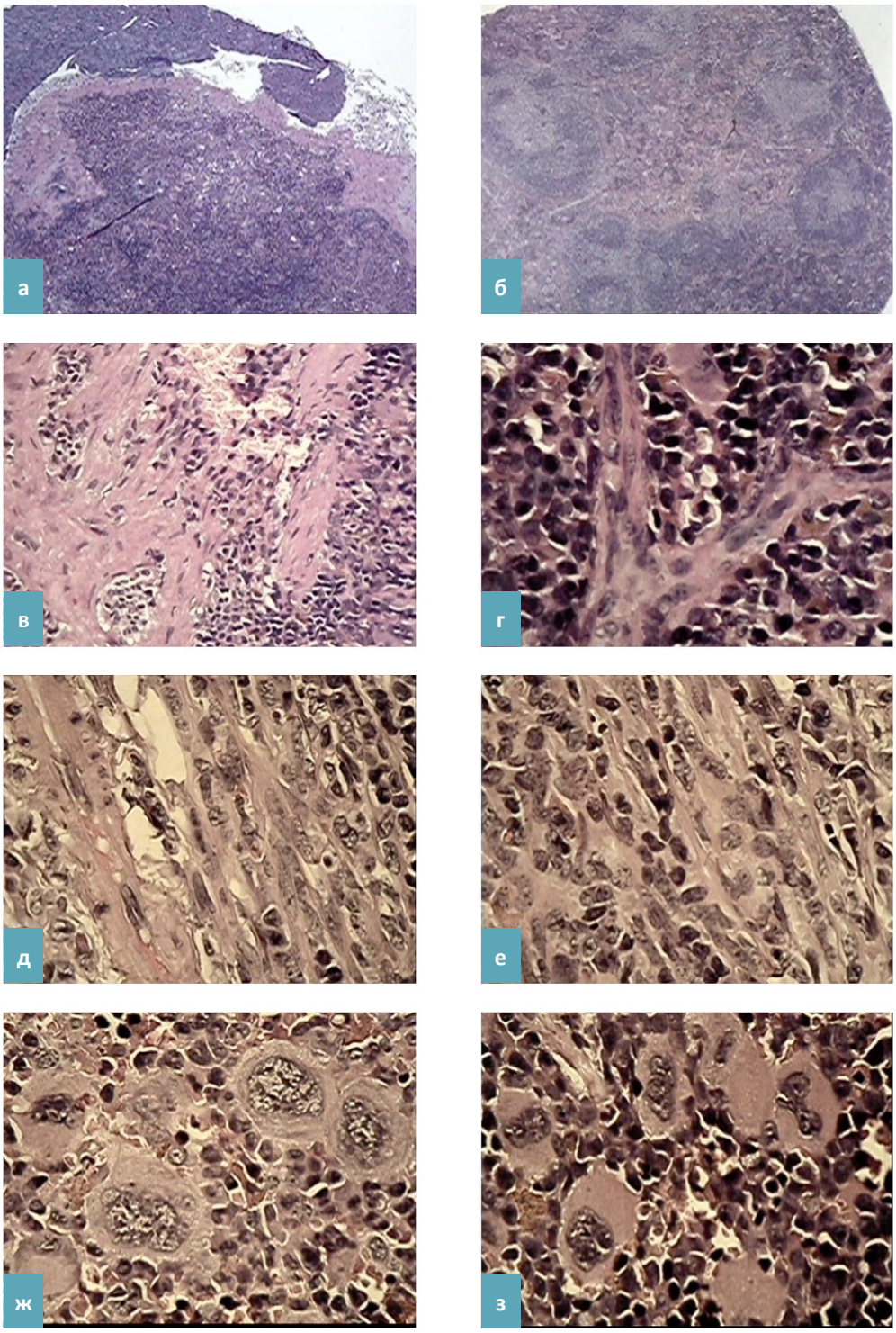


Рис. 1. Фрагменты селезенки мышей Balb/c Nude после введения изолированных митохондрий глиобластомы человека: а, б – частичное сохранение общей архитектоники с участками кровонаполнения, ув. × 5; в–е – расширение стромальных путей миграции атипичных клеток, принимающих форму рекрутированных фибробластов и лимфоцитоподобных клеток, ув. × 40, × 100; ж, з – обилие мегакариоцитов, ув. × 100. Окр. гематоксилин-эозином. Изображения типичны для каждого из 4 обследованных животных в группе.

Fig. 1. Fragments of the spleen of Balb/c Nude mice after injection of isolated mitochondria of human glioblastoma: а, б – partial preservation of the general architectonics with areas of blood filling, mag. × 5; в–е – expansion of stromal migration pathways of atypical cells taking the form of recruited fibroblasts and lymphocyte-like cells, mag. × 40, × 100; ж, з – abundance of megakaryocytes, mag. × 100. Hematoxylin-eosin staining. Images are typical for each of the 4 examined animals in the group.

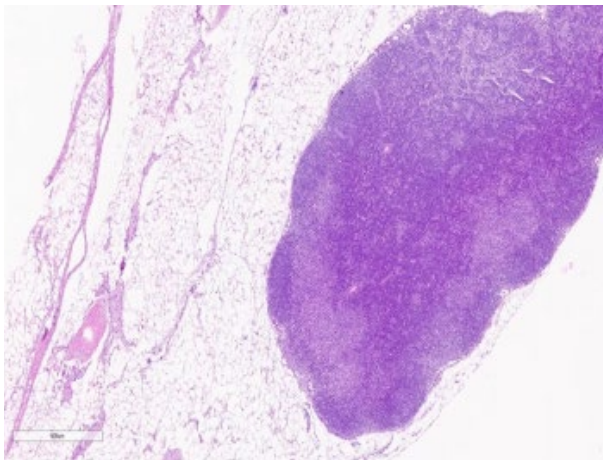


Рис. 2. Брыжейка и лимфатический узел мышей Balb/c Nude после введения изолированных митохондрий глиобластомы человека. Сохранение общей архитектоники лимфоузла с диффузными изменениями трабекулярных синусов, лабиринтов и мозговых синусов, ув. × 50, окр. гематоксилин-эозин. Изображения типичны для каждого из 6 обследованных животных в группе.

Fig. 2. Mesentery and lymph node of Balb/c Nude mice after injection of isolated human glioblastoma mitochondria. Preservation of the overall architectonics of the lymph node with diffuse changes of the trabecular sinuses, labyrinths and cerebral sinuses, mag. × 50. Hematoxylin-eosin staining. Images are typical for each of the 6 examined animals in the group.

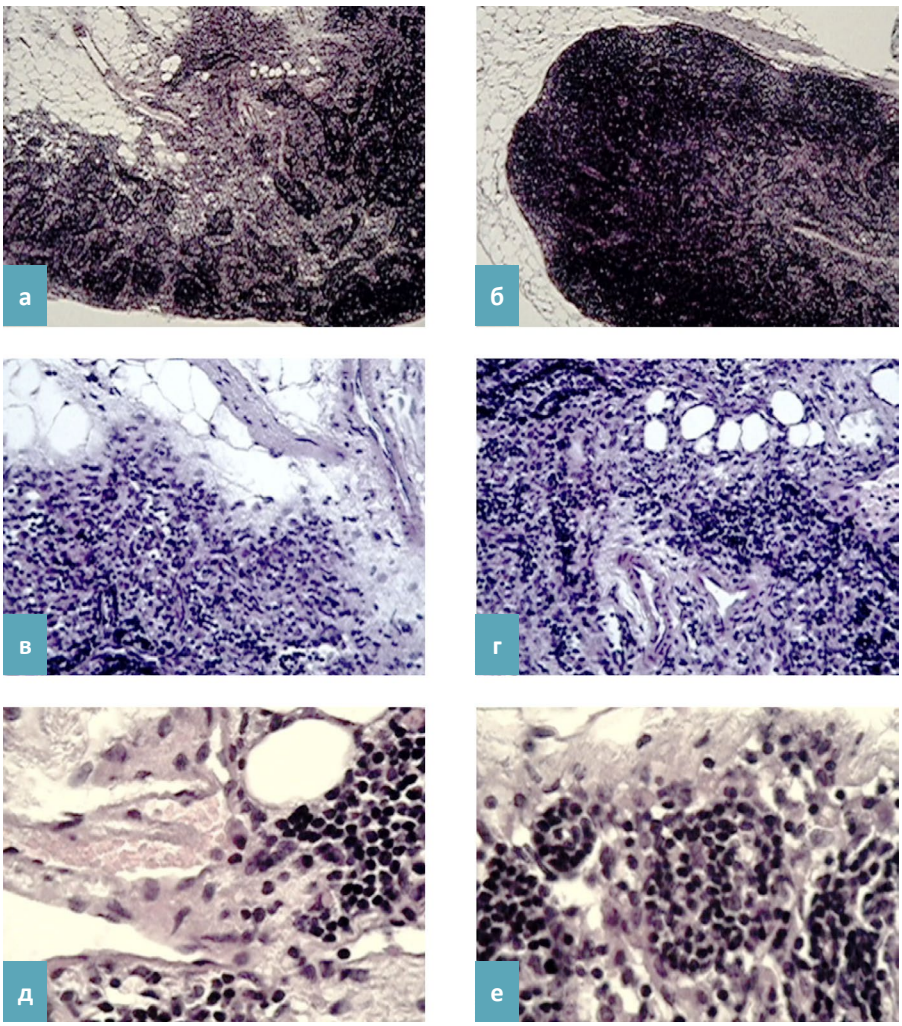


Рис. 3. Брыжейка и лимфатические узлы мышей Balb/c Nude после внутрибрюшинного введения изолированных митохондрий глиобластомы человека: а–г – локализация атипичных лимфоцитоподобных клеток в фиброзных перегородках и синусах лимфоузлов, ув. × 40; д, е – кровенаполнение сосудов, диффузный рост мультиформных клеток глиобластомы в стромальных участках, ув. × 100. Окр. гематоксилин-эозином. Изображения типичны для каждого из 6 обследованных животных в группе.

Fig. 3. Mesentery and lymph nodes of Balb/c Nude mice after intraperitoneal injection of isolated human glioblastoma mitochondria: a–r – localization of atypical lymphocyte-like cells in fibrous septa and sinuses of lymph nodes, mag. × 40; д, e – blood filling of vessels, diffuse growth of glioblastoma multiforme cells in stromal areas, mag. × 100. Hematoxylin-eosin staining. Images are typical for each of the 6 examined animals in the group.

щим представлениям о двусторонней связи нервной и иммунной систем, которая может трансформироваться как вариант патологического взаимодействия и демонстрировать вклад важнейших органоидов клеток глиобластомы в инициацию опухолевого роста.

Исходя из полученных данных о клинической картине глиобластомы больной Ч. 28.11.1958 г. рождения и установленного иммунофенотипа опухолевых клеток (ИГХ от 20.10.2022 г.: GFAP+, S100, ki-67–15 %, характерного для глиобластомы, NOS, Grad4), был проведен сравнительный иммуногистохимический анализ экспериментальных препаратов селезенки, брыжейки и лимфоузлов мышей Balb/c Nude, которым была осуществлена внутрибрюшинная трансплантация митохондрий, изолированных из глиобластомы пациентки Ч.

Об инициации диффузного роста клеток глиобластомы в стромальной части красной пульпы селезенки, не затрагивающего фолликулярные структуры белой пульпы, можно судить по определению экспрессии GFAP и ki-67.

На рис. 4 (а, б, в) представлены препараты, подтверждающие экспрессию GFAP при различном увеличении объектива. Важным обстоятельством явилось то, что при увеличении × 200 (рис. 4 в) четко прослеживается цитоплазматическая (а не ядерная) реакция в фиброзных перегородках селезенки мыши Balb/c Nude (*N* = 4), что подтверждает локализацию митохондрий именно в цитоплазме. Такая выраженная экспрессия GFAP свидетельствует о содержании маркера глиобластомы, который фиксировался и в препарате опухоли пациентки Ч. Следовательно, впервые можно было констатировать инициацию идентичного процесса канцерогенеза путем целенаправленного митохондриального заноса в экспериментальных условиях внутрибрюшинной трансплантации митохондрий из опухоли человека в организм животного.

Подобная иммуногистохимическая реакция была зафиксирована в селезенке мышей Balb/c Nude (*N* = 4) в отношении ki-67. Наиболее значительная экспрессия маркера регистрировалась в фиброзных перегородках (рис. 5 а), что характеризовало возможность опухолевого роста клеток глиобластомы, инициированного субклеточным носителем злокачественной митохондриальной ДНК. Мы полагаем, что подтверждением митохондриального канцерогенеза в стромальном

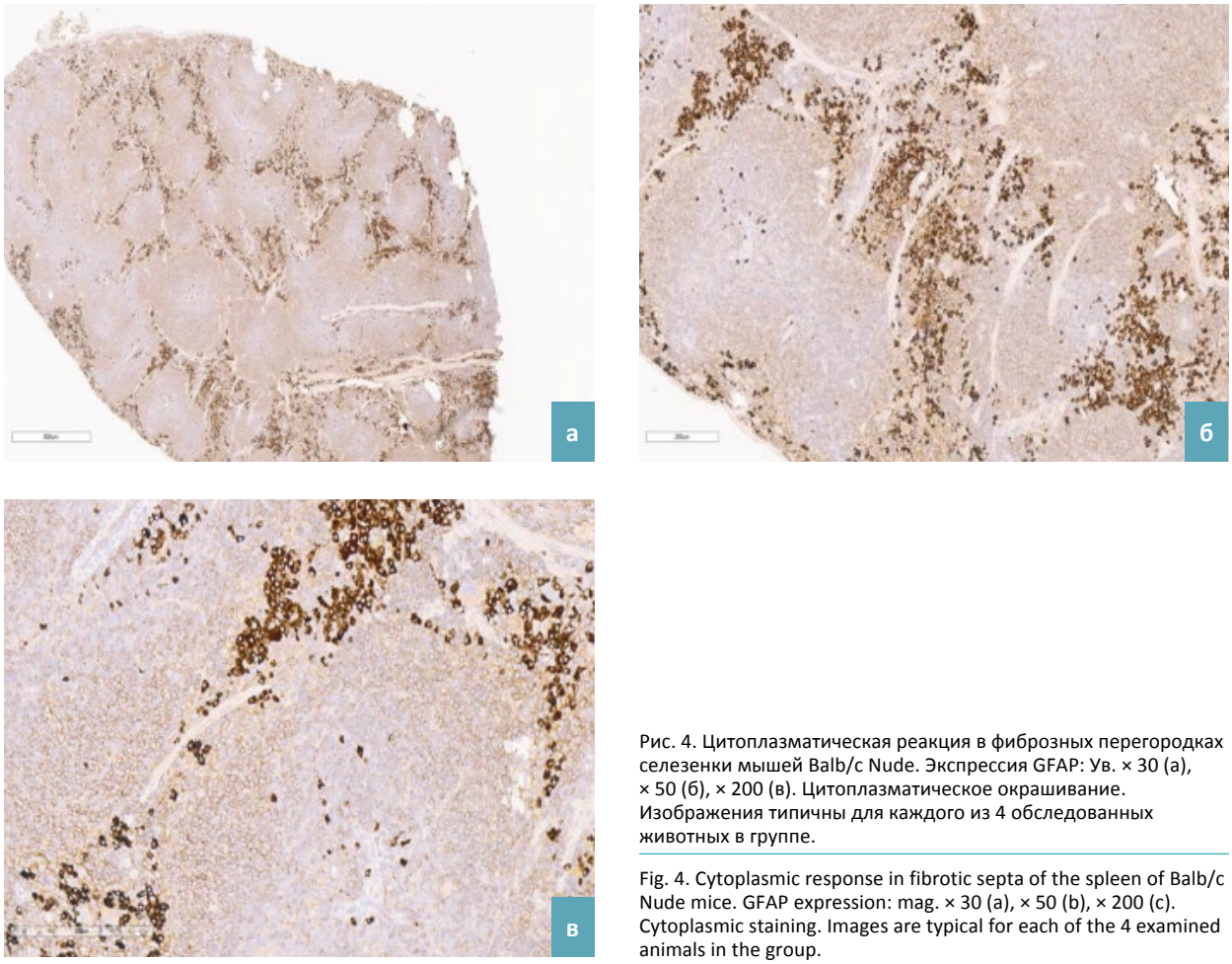


Рис. 4. Цитоплазматическая реакция в фиброзных перегородках селезенки мышей Balb/c Nude. Экспрессия GFAP: Ув. × 30 (а), × 50 (б), × 200 (в). Цитоплазматическое окрашивание. Изображения типичны для каждого из 4 обследованных животных в группе.

Fig. 4. Cytoplasmic response in fibrotic septa of the spleen of Balb/c Nude mice. GFAP expression: mag. × 30 (a), × 50 (b), × 200 (c). Cytoplasmic staining. Images are typical for each of the 4 examined animals in the group.

матриксе красной пульпы селезенки служит именно обнаруженное на препаратах цитоплазматическое, а не ядерное окрашивание, поскольку речь идет о митохондриальном компоненте цитоплазмы как носителе злокачественной генетической информации. На рис. 5 (б) при увеличении × 200, нельзя ни отметить единообразие цитоплазматического окрашивания маркера ki-67 во всем опухолеобразующем пространстве фиброзных перегородок красной пульпы селезенки.

Дополнительное исследование иммунофенотипа клеток у мышей Balb/c Nude (*N* = 4) в селезенке, брыжейке и лимфоузлах по общепринятому маркеру S100 (рис. 6, 7) не оставляло сомнений в индукции злокачественного роста после трансплантации митохондрий, изолированных из глиобластомы человека. Экспрессия маркера S100 отражала ведущую роль стромального и цитоплазматического звена в реализации митохондриального канцерогенеза.

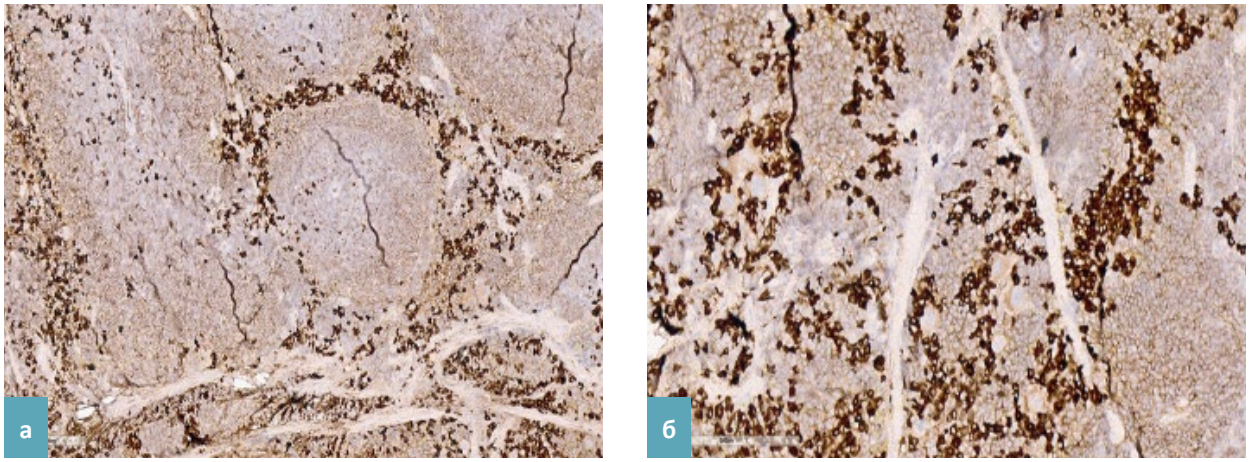


Рис. 5. Иммуногистохимическая реакция в фиброзных перегородках селезенки мышей Balb/c Nude. Экспрессия ki-67 при цитоплазматическом окрашивании атипичных клеток.: ув. × 50 (а), × 200 (б). Изображения типичны для каждого из 4 обследованных животных в группе.

Fig. 5. Immunohistochemical reaction in fibrotic septa of the spleen of Balb/c Nude mice. Expression of ki-67 in cytoplasmic staining of atypical cells.: mag. × 50 (a), × 200 (b). Images are typical for each of the 4 examined animals in the group.

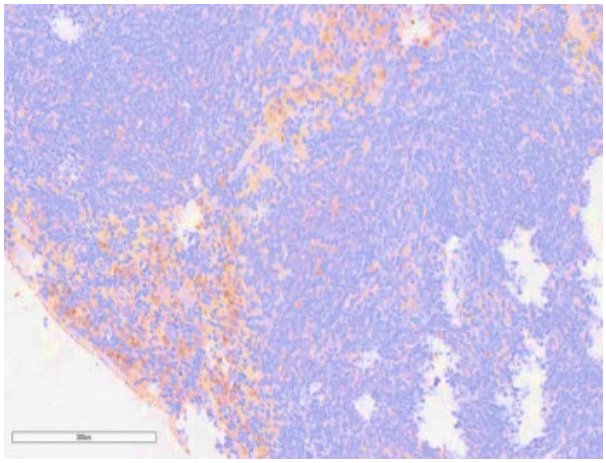


Рис. 6. Селезенка мыши Balb/c Nude после имплантации митохондрий, изолированных из клеток глиобластомы человека. Экспрессия S100. Ув. × 150. Изображения типичны для каждого из 4 обследованных животных в группе.

Fig. 6. Spleen of Balb/c Nude mouse after implantation of mitochondria isolated from human glioblastoma cells. S100 expression. Mag. × 150. Images are typical for each of the 4 examined animals in the group.

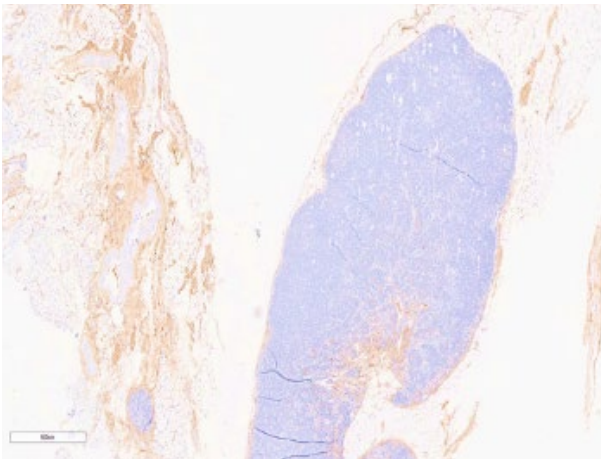


Рис. 7. Брыжейка и ткань лимфатического узла мыши Balb/c Nude после имплантации митохондрий, изолированных из клеток глиобластомы человека. Экспрессия S100. Ув. × 30. Изображения типичны для каждого из 6 обследованных животных в группе.

Fig. 7. Mesentery and lymph node tissue of Balb/c Nude mouse after implantation of mitochondria isolated from human glioblastoma cells. S100 expression. Mag. × 30. Images are typical for each of the 6 examined animals in the group.

Далее мы исследовали экспрессию маркеров GFAP, ki-67 в брыжейке и лимфатических узлах, как одних из часто встречаемых органов экстракраниального метастазирования глиобластомы и сопоставили с контролем.

На снимках брыжейки и лимфатического узла мыши Balb/c Nude после имплантации митохондрий глиобластомы человека четко определяется преимущественно центральная область расположения окрашенных гранул с соответствующим иммуногистохимическим профилем – GFAP и ki-67 (рис. 8, 9).

Так же, как и в селезенке мышей (*N* = 4), экспрессия маркеров регистрировалась в фиброзных перегородках центральной зоны мякотных тяжей лимфатических узлов. Аналогичным образом на препаратах обнаруживалось цитоплазматическое, а не ядерное окрашивание, что также указывало на свойственную митохондриям дислокацию в цитоплазме клетке и проявление канцерогенного влияния в виде переноса митохондриальной ДНК глиобластомы человека.

В качестве альтернативного примера цитоплазматического окрашивания иммуногистохимического маркера ki-67 приводим контрольный препарат метастатически пораженного лимфоузла, где со всей очевидностью проявляется злокачественное поражение герминативного центра фолликулов лимфоузлов (рис. 10), а не синусов и фиброзных перегородки с характерным ядерным окрашиванием.

В этом отношении, можно указать на несомненную важность ранее приведенных данных о наличии

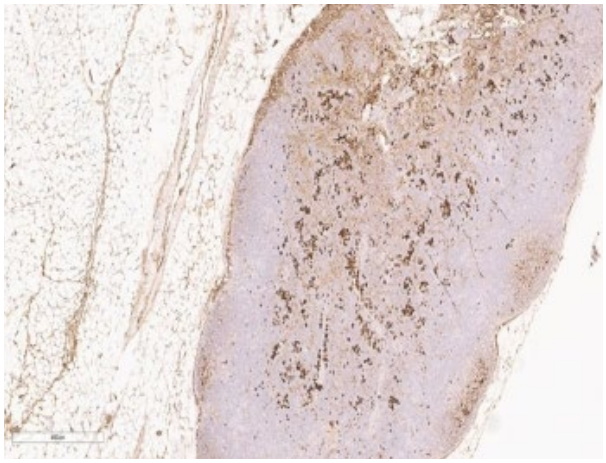


Рис. 8. Брыжейка, ткань лимфатического узла, цитоплазматическая экспрессия GFAP в клетках, локализующихся в синусах и фиброзных перегородках лимфатических узлов. Ув. × 30. Изображения типичны для каждого из 6 обследованных животных в группе.

Fig. 8. Mesentery, lymph node tissue, cytoplasmic expression of GFAP in cells localised in sinuses and fibrous septa of lymph nodes. Mag. × 30. Images are typical for each of the 6 examined animals in the group.

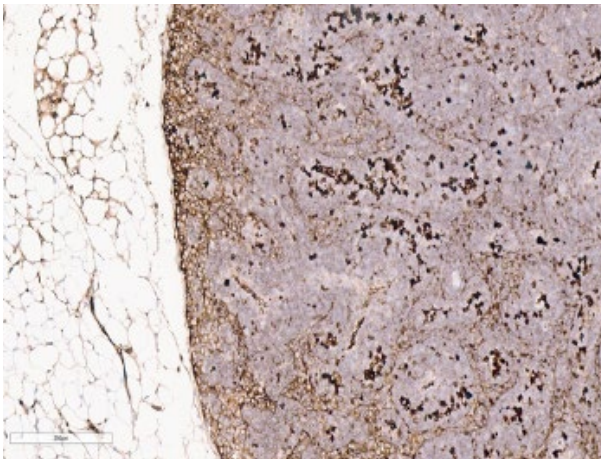


Рис. 9. Брыжейка, ткань лимфатического узла мыши Balb/c Nude после имплантации митохондрий, изолированных из клеток глиобластомы человека. Цитоплазматическая экспрессия ki-67. Ув. × 30. Изображения типичны для каждого из 6 обследованных животных в группе.

Fig. 9. Mesentery, Balb/c Nude mouse lymph node tissue after implantation of mitochondria isolated from human glioblastoma cells. Cytoplasmic expression of ki-67. Mag. × 30. Images are typical for each of the 6 examined animals in the group.

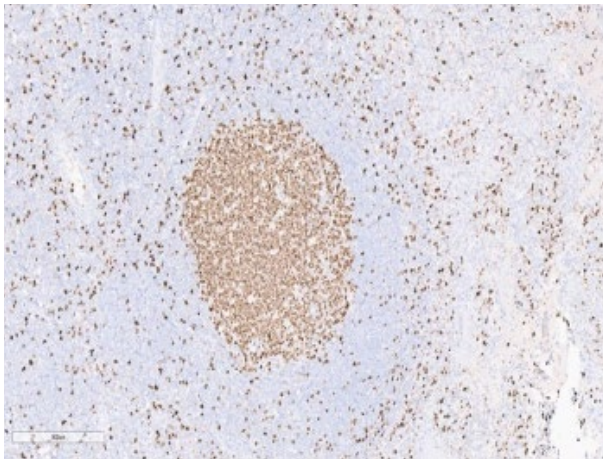


Рис. 10. Контрольный образец лимфатического узла для ki-67 с типичным ядерным окрашиванием герминативного центра фолликула, ув. × 200.

Fig. 10. Control lymph node sample for ki-67 with typical nuclear staining of the germinal centre of the follicle, mag. × 200

функциональной выстилки лимфатических сосудов, состоящей из типичных эндотелиальных синусов твердой мозговой оболочки, ведущих к глубоким шейным лимфатическим узлам [6]. Такое сродство структурных элементов тканей демонстрирует высокую вероятность межклеточного взаимодействия и подтверждает возможность метастазирования ГБ в другие лимфоидные органы. Безусловным фактором индукции митохондриями ГБ диффузного роста опухоли являются и кровеносные сосуды ГБ, которые, как уже отмечалось, скомпрометированы вставками дифференцированных мезенхимальных стволовых клеток (перицитов), ассоциированных с раком фибробластов (КАФ) и даже самих раковых клеток, имитирующих эндотелиальные клетки.

Высокая миграционная активность митохондрий ГБ и способность к транслокации с использованием механизмов рекрутизации фибробластических элементов соединительной ткани, по-видимому, представляет ранее неизвестный путь злокачественного метастазирования, опосредованного насыщением внутренних сред организма клеточными подсистемами, такими как архейоподобные генетически трансформированные и/или прокариоподобные митохондриальные подсистемы. Приобретенная самостоятельность онкогенных субклеточных носителей митохондриальной ДНК способствует ускоренному доступу и поражению органов, более выраженному, чем у целых злокачественных клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что применение парентеральной имплантации митохондрий, изолированных из глиобластомы человека, у мышей-самцов линии Balb/c Nude вызывает рост и развитие в организме животных экстракраниальных очагов глиобластомы. Это дает возможность создать модель для изучения патогенеза злокачественного роста под влиянием трансплантации митохондрий, изолированных из глиобластомы человека, и механизм митохондриального воздействия, вызывающего развитие экстракраниальных опухолевых очагов (метастазов) глиобластомы человека, что важно для клиники, так как показывает новый, ранее неизвестный механизм диссеминации глиобластом, доказанный при морфологическом исследовании. Это ранее не известный факт в экспериментальной онкологии, позволяющий проводить изучение новых свойств митохондрий клеток глиобластомы человека.

Список источников

1. Iranmanesh Y, Jiang B, Favour OC, Dou Z, Wu J, Li J, Sun C. Mitochondria's Role in the Maintenance of Cancer Stem Cells in Glioblastoma. Front. Oncol. 2021;11:101. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.582694
2. Altieri DC. Mitochondrial Dynamics and Metastasis. Cell. Mol. Life Sci. 2019;76:827–835. https://doi.org/10.1007/s00018-018-2961-2
3. Raimondi V, Ciccarese F, Ciminale V. Oncogenic pathways and the electron transport chain: a dangerous liaison. Br J Cancer. 2020;122(2):168–181. https://doi.org/10.1038/s41416-019-0651-y
4. Liu J, Shen L, Tang G, Tang S, Kuang W, Li H, et al. Multiple extracranial metastases from glioblastoma multiforme: a case report and literature review. J Int Med Res. 2020;48(6):300060520930459. https://doi.org/10.1177/0300060520930459
5. Lah TT, Novak M, Breznik B. Brain malignancies: Glioblastoma and brain metastases. Semin Cancer Biol. 2020;60:262–273. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.10.010
6. Carvalho JADV, Barbosa CCL, Feher O, Maldaun MVC, Camargo VP, Moraes FY, Marta GN. Systemic dissemination of glioblastoma: literature review. Rev Assoc Med Bras (1992). 2019 Mar;65(3):460–468. https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.3.460
7. Кит О. И., Водолажский Д. И., Росторгуев Э. Е., Франциянц Е. М., Панина С. Б. Молекулярно-генетические маркеры глиом. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2017;35(4):132–140. https://doi.org/10.18821/0208-0613-2017-35-4-132-140
8. Размологова О. Ю., Соколова Т. В. Редкий случай метастазирования глиобластомы в легкие. Архив патологии. 2013;75(4):34–36.
9. Chen J, Shi Q, Li S, Zhao Wu, Huang H. Clinical characteristics of glioblastoma with metastatic dissemination in the spine. Ann Palliat Med. 2022;11(2):506–512. https://doi.org/10.21037/apm-21-3387
10. Cunha MLVD, Maldaun MVC. Metastasis from glioblastoma multiforme: a meta-analysis. Rev Assoc Med Bras. 2019;65(3):424–433. https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.3.424
11. Козлова М. Б., Франциянц Е. М., Салатова А. М., Комарова Е. Ф., Погорелова Ю. А. Первичные опухоли и их метастазы в головной мозг: особенности влияния на системный статус тиреоидных гормонов и кортизола. Фундаментальные исследования. 2014;7-1:81–86.
12. Nakib CE, Hajjar R, Zerdan MB, Darwish H, Zeidan Y, Alame S, Kassouf HK, Chamseddine N, Assi HI. Glioblastoma multiforme metastasizing to the skin, a case report and literature review. Radiol Case Rep. 2021 Nov 11;17(1):171–175. https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.10.029 . Erratum in: Radiol Case Rep. 2023 Mar;18(3):1387–1388.

13. Кит О. И., Шихлярова А. И., Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Каплиева И. В., Гончарова А. С., и др. Процессы самоорганизации митохондрий при росте экспериментальных опухолей в условиях хронической нейрогенной боли. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2019;2(202):97–105.
14. Кит О. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Котиева И. М. Способ модификации хронической болью злокачественного роста меланомы В16 у мышей. Патент на изобретение RU 2650587 C1, 16.04.2018. Заявка № 2017114818 от 26.04.2017.
15. Frantsiyants EM, Neskubina IV, Shikhlyarova AI, Engibaryan MA, Vashchenko LN, Surikova EI et al. Content of apoptosis factors and self-organization processes in the mitochondria of heart cells in female mice C57BL/6 under growth of melanoma B16/F10 linked with comorbid pathology. Cardiometry. 2021;18:121–130.
16. Lewis AMJr. Regulatory implications of neoplastic cell substrate tumorigenicity. U. S. Food and Drug Administration. 2005, 31p.
17. Егорова М. В., Афанасьев С. А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: Современные методические приемы. Сибирский медицинский журнал. 2011;26(1–1):22–28.
18. Гуреев А. П., Кокина А. В., Сыромятникова М. Ю., Попов В. Н. Оптимизация методов выделения митохондрий из разных тканей мыши. Вестник ВГУ. Серия: химия, биология, фармация. 2015;4:61–65.

References

1. Iranmanesh Y, Jiang B, Favour OC, Dou Z, Wu J, Li J, Sun C. Mitochondria's Role in the Maintenance of Cancer Stem Cells in Glioblastoma. Front. Oncol. 2021;11:101. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.582694
2. Altieri DC. Mitochondrial Dynamics and Metastasis. Cell. Mol. Life Sci. 2019;76:827–835. https://doi.org/10.1007/s00018-018-2961-2
3. Raimondi V, Ciccarese F, Ciminale V. Oncogenic pathways, and the electron transport chain: a dangeROS liaison. Br J Cancer. 2020;122(2):168–181. https://doi.org/10.1038/s41416-019-0651-y
4. Liu J, Shen L, Tang G, Tang S, Kuang W, Li H, et al. Multiple extracranial metastases from glioblastoma multiforme: a case report and literature review. J Int Med Res. 2020;48(6):300060520930459. https://doi.org/10.1177/0300060520930459
5. Lah TT, Novak M, Breznik B. Brain malignancies: Glioblastoma and brain metastases. Semin Cancer Biol. 2020;60:262–273. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.10.010
6. Carvalho JADV, Barbosa CCL, Feher O, Maldaun MVC, Camargo VP, Moraes FY, Marta GN. Systemic dissemination of glioblastoma: literature review. Rev Assoc Med Bras (1992). 2019 Mar;65(3):460–468. https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.3.460
7. Kit OI, Vodolazhsky DI, Rostorguev EE, Frantsiyants EM, Panina SB. Molecular markers of gliomas. Molecular Genetics, Microbiology and Virology. 2017;32(4):180–190. https://doi.org/10.18821/0208-0613-2017-35-4-132-140
8. Razmologova OIu, Sokolova TV. A rare case of glioblastoma metastasis to the lung. Archive of Pathology. 2013;75(4):34–36. (In Russ.).
9. Chen J, Shi Q, Li S, Zhao Wu, Huang H. Clinical characteristics of glioblastoma with metastatic dissemination in the spine. Ann Palliat Med. 2022;11(2):506–512. https://doi.org/10.21037/apm-21-3387
10. Cunha MLVD, Maldaun MVC. Metastasis from glioblastoma multiforme: a meta-analysis. Rev Assoc Med Bras. 2019;65(3):424–433. https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.3.424
11. Kozlova MB, Frantsiyants EM, Salatova AM, Komarova EF, Pogorelova YA. Primary tumors and their metastases to the brain: particularities of influence on the systemic status of thyroid hormones and cortisol. Fundamental Research. 2014;7-1:81–86. (In Russ.).
12. Nakib CE, Hajjar R, Zerdan MB, Darwish H, Zeidan Y, Alame S, Kassouf HK, Chamseddine N, Assi HI. Glioblastoma multiforme metastasizing to the skin, a case report and literature review. Radiol Case Rep. 2021 Nov 11;17(1):171–175. https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.10.029 . Erratum in: Radiol Case Rep. 2023 Mar;18(3):1387–1388.
13. Kit OI, Shikhlyarova AI, Frantsiyants EM, Neskubina IV, Kaplieva IV, Goncharova AS, et al. Processes of mitochondrial self-organization in experimental tumor growth with chronic neurogenic pain. News of higher educational institutions. The North Caucasus region. Series: Natural Sciences. 2019;2(202):97–105. (In Russ.).
14. Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Kotieva IM. A method of modification by chronic pain of malignant growth of melanoma B16 in mice. Patent for the invention RU 2650587 C1, 04/16/2018. Application no. 2017114818 dated 04/26/2017. (In Russ.).
15. Frantsiyants EM, Neskubina IV, Shikhlyarova AI, Engibaryan MA, Vashchenko LN, Surikova EI et al. Content of apoptosis factors and self-organization processes in the mitochondria of heart cells in female mice C57BL/6 under growth of melanoma B16/F10 linked with comorbid pathology. Cardiometry. 2021;18:121–130.
16. Lewis AMJr. Regulatory implications of neoplastic cell substrate tumorigenicity. U. S. Food and Drug Administration. 2005, 31p.
17. Egorova MV, Afanasyev SA. Isolation of mitochondria from cells and tissues of animals and human: modern methodical approaches. Siberian Medical Journal. 2011;26(1–1):22–28. (In Russ.).
18. Gureev AP, Kokina AV, Syromyatnikova MYu, Popov VN. Optimization of methods for isolating mitochondria from different mouse tissues. Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. 2015;4:61–65. (In Russ.).

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3061-6108, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, ResearcherID: U-2241-2017

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3618-6890, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, ResearcherID: Y-1491-2018

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2943-7655, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, ResearcherID: Y-6275-2018

Нескубина Ирина Валерьевна ✉ – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7395-3086, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, ResearcherID: AAG-8731-2019

Information about authors:

Oleg I. Kit – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, General Director of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3061-6108, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, ResearcherID: U-2241-2017

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy General Director for Science of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3618-6890, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, ResearcherID: Y-1491-2018

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biology), Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2943-7655, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, ResearcherID: Y-6275-2018

Irina V. Neskubina ✉ – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7395-3086, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID: AAG-8731-2019

Вклад авторов:

Кит О. И. – научное редактирование;
Франциянц Е. М. – написание текста, анализ и интерпретация данных;
Шихлярова А. И. – научное редактирование;
Нескубина И. В. – техническое редактирование, оформление библиографии.

Contribution of the authors:

Kit O. I. – scientific editing;
Frantsiyants E. M. – text writing, data analysis and interpretation;
Shikhlyarova A.I. – scientific editing;
Neskubina, I. V. – technical editing, bibliography design.

Исследования и практика в медицине 2023. Т. 10, № 3. С. 69-79
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-6
https://elibrary.ru/KANTCU
3.1.25. Лучевая диагностика
ОБЗОР

BY 4.0

ВОЗМОЖНОСТИ РАДИОГЕНОМИКИ В ОЦЕНКЕ ОТВЕТА И ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ НЕОАДЪЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н. В. Петрова[1], Г. Г. Кармазановский[1,2]✉, Е. В. Кондратьев[1], А. Ю. Попов[1], М. В. Ростовцев[1,3,4], Н. Ю. Германович[1], Д. В. Калинин[1]

1. Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского, г. Москва, Российская Федерация
2. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
3. Городская клиническая больница им. М. Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Российская Федерация
4. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

✉ karmazanovsky@yandex.ru

Резюме

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее распространенное злокачественное заболевание. Применение неоадъювантной лекарственной терапии повышает вероятность достижения полного патоморфологического ответа (pCR), ведет к повышению резектабельности и абластики; способствует определению чувствительности опухолевых клеток к химиопрепаратам, тем самым улучшая прогноз пациента. Поскольку патоморфологическая оценка происходит после операции, необходимо развитие методов неинвазивной оценки ответа для своевременной коррекции объема проводимого лечения. Одним из таких методов является метод магнитно-резонансной томографии (МРТ). Оценка полученных изображений с использованием текстурного анализа позволяет повысить точность метода как при контроле лечения в неоадъювантном режиме, так и при оценке ответа на назначенную неоадъювантную терапию при предоперационном планировании.

В настоящей статье представлен анализ литературных данных о возможности повышения прогностической ценности МРТ молочных желез в оценке полного патоморфологического ответа при неоадъювантном лекарственном лечении РМЖ с использованием текстурного анализа данных.

Ключевые слова:
рак молочной железы, неоадъювантная терапия, МРТ, патологический полный ответ, радиологический полный ответ, радиогеномика, текстурный анализ

Для цитирования: Петрова Н. В., Кармазановский Г. Г., Кондратьев Е. В., Попов А. Ю., Ростовцев М. В., Германович Н. Ю., Калинин Д. В. Возможности радиогеномики в оценке ответа и долговременной выживаемости при неоадъювантном лечении рака молочной железы. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(3): 69-79. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-6, EDN: KANTCU

Для корреспонденции: Кармазановский Григорий Григорьевич – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского», г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 115093, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27
E-mail: karmazanovsky@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9357-0998, SPIN: 5964-2369, AuthorID: 338639, Scopus Author ID: 55944296600

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 22.04.2023; одобрена после рецензирования 30.06.2023; принята к публикации 28.08.2023.

© Петрова Н. В., Кармазановский Г. Г., Кондратьев Е. В., Попов А. Ю., Ростовцев М. В., Германович Н. Ю., Калинин Д. В., 2023

Research and Practical Medicine Journal. 2023. Vol. 10, No. 3. P. 69-79
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-6
https://elibrary.ru/KANTCU
Radiodiagnosis
REVIEW

RADIOMICS OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING FOR ASSESSMENT OF PATHOLOGICAL COMPLETE RESPONSE TO NEOADJUVANT THERAPY AND LONG-TERM SURVIVAL IN BREAST CANCER

N. V. Petrova[1], G. G. Karmazanovsky[1,2]✉, E. V. Kondratyev[1], A. Yu. Popov[1], M. V. Rostovtsev[1,3,4], N. Yu. Germanovich[1], D. V. Kalinin[1]

1. A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation
2. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation
3. M. E. Zhadkevich City Clinical hospital of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation
4. Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

✉ karmazanovsky@yandex.ru

Abstract

Breast cancer (BC) is the most common malignant disease. The use of neoadjuvant drug therapy increases the likelihood of achieving a complete pathomorphological response (pCR), leads to an increase in resectability and ablation; helps to determine the sensitivity of tumor cells to chemopreventive agents, thereby improving the patient's prognosis. Since pathomorphological assessment occurs after surgery, it is necessary to develop methods for non-invasive response assessment for timely correction of the volume of treatment. One such method is magnetic resonance imaging (MRI). Assessment of the obtained images using texture analysis allows to increase the accuracy of the method both in the control of neoadjuvant treatment and in the assessment of the response to neoadjuvant therapy during preoperative planning.

This article provides an analysis of the literature data on the potential to improve the prognostic value of breast MRI in assessing the complete pathomorphological response to neoadjuvant drug treatment of breast cancer using texture analysis of data.

Keywords:
breast cancer, neoadjuvant therapy, MRI, pathological complete response, radiomics, texture analysis

For citation: Petrova N. V., Karmazanovsky G. G., Kondratyev E. V., Popov A. Yu., Rostovtsev M. V., Germanovich N. Yu., Kalinin D. V. Radiomics of magnetic resonance imaging for assessment of pathological complete response to neoadjuvant therapy and long-term survival in breast cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(3): 69-79. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-6, EDN: KANTCU

For correspondence: Grigory G. Karmazanovsky – Academician RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostic Methods, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Therapy of the Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9357-0998, SPIN: 5964-2369, AuthorID: 338639, Scopus Author ID: 55944296600

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 22.04.2023; approved after reviewing 30.06.2023; accepted for publication 28.08.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Неоадъювантная лекарственная терапия входит в схемы лечения пациенток как с первично операбельным раком молочной железы (РМЖ), так и с первично неоперабельным РМЖ, включающим местнораспространенный первично неоперабельный инвазивный РМЖ.

Неоадъювантная лекарственная терапия при первично операбельном РМЖ позволяет выполнить органосохраняющую операцию и улучшить косметический эффект, оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить ее в случае прогрессирования (с выполнением хирургического лечения), оценить выраженность патоморфологического ответа и назначить адъювантную терапию.

Первично неоперабельные формы РМЖ требуют лекарственной терапии в качестве первого этапа лечения. Основными целями неоадъювантной лекарственной терапии является уменьшение размеров опухоли с целью достижения операбельного состояния и получение прогностической информации, основанной на степени выраженности лекарственного патоморфоза и необходимой индивидуализации постнеоадъювантной терапии. Локальное лечение (хирургическое, лучевое) на первом этапе не показано [1–3].

Применение неоадъювантной химиотерапии повышает вероятность достижения полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR), ведет к повышению резектабельности и абластики; способствует определению чувствительности опухолевых клеток к химиопрепаратам, тем самым улучшая прогноз пациента. Было доказано, что достижение полного патоморфологического терапевтического ответа, который определяется как ypT0 ypN0, также соотносится с лучшей общей выживаемостью (OS) [4]. Предыдущие исследования определили полный патоморфологический терапевтический ответ как суррогатную промежуточную конечную точку, по которой можно прогнозировать долгосрочную выживаемость пациентов РМЖ [5, 6]. Наибольшие преимущества от неоадъювантной химиотерапии получают пациентки с HER-2-положительным и TNBC-типами РМЖ, у которых вероятность получения pCR равна 50–60 % [4, 7–9], в то время как вероятность достижения полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR) у HR+/Her-2-негативных типов составляет 10–20 % [4, 10, 11].

Цель исследования: анализ литературных данных о возможности повышения прогностической ценности магнитно-резонансных томограмм (МРТ) молочных желез в оценке полного патоморфологического терапевтического ответа при неоадъювантном лекарственном лечении РМЖ с использованием текстурного анализа данных.

Нами был проведен анализ литературы с использованием баз PubMed, Scopus, Web of Science. Для поиска данных мы использовал следующие ключевые слова: рак молочной железы, неоадъювантная терапия, МРТ, полный патоморфологический терапевтический ответ, радиологический полный ответ, радиогеномика, текстурный анализ. Поиск литературы по вышеуказанным ключевым словам позволил выявить как оригинальные, так и обзорные статьи. Мы не включали в обзор наблюдения единичных клинических случаев.

Подбор неоадъювантной лекарственной терапии и возможности оценки ее эффективности

РМЖ – заболевание с высокой межопухолевой и внутриопухолевой гетерогенностью. На основании совокупности гистопатологических характеристик опухоли и экспрессии паттернов рецепторов гормонов (эстрогена и/или прогестерона; ER/PR) и рецептора эпидермального фактора роста 2 (HER2/Neu) РМЖ суррогатно классифицируют как один из следующих молекулярных фенотипов: люминальный А (ER+/PR+ с низким уровнем пролиферативной активности), люминальный В (ER+/PR+/HER2+ или HER2– с высоким уровнем пролиферативной активности), HER2-положительный, тройной негативный (тройной негативный базальноподобный и небазальный фенотипы). Молекулярный фенотип опухоли значимо влияет на назначение и прогноз терапии. Кроме существования различных фенотипов рака у различных пациентов, может также присутствовать аномальное разнообразие субпопуляций опухолевых клеток в первичной опухоли и метастазах – внутриопухолевая гетерогенность.

Подбор схем неоадъювантной лекарственной терапии (химиотерапия ± анти-HER2) осуществляется на основании данных полноценного клинико-лабораторного обследования, в том числе биопсии опухоли с гистологическим исследованием и определением рецепторов эстрогена (ER), рецепторов прогестерона (PR), рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2/Neu), уровня Ki-67.

Неоадъювантная лекарственная терапия при первично операбельных формах РМЖ может быть рекомендована при соблюдении следующих условий:

1) доказанный инвазивный первично операбельный РМЖ (T0–1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0);

- тройной негативный фенотип или HER2-положительный статус с целью выполнения органосохраняющей операции, определения прогноза и индивидуализации постнеоадъювантной терапии при наличии резидуальной опухоли;

- может быть рассмотрена у больных люминальным В раком высокого риска (G3, высокий Ki67) при наличии четких показаний для проведения химиотерапии данного объема и желания пациентки выполнить органосохраняющую операцию;

2) согласии пациентки на выполнение органосохраняющей операции; с пациенткой должна быть обсуждена необходимость лучевой терапии в случае выполнения органосохраняющего лечения, а также вероятность повторной операции при положительном крае резекции.

При отсутствии достаточной информации на первом этапе рекомендуется оперативное лечение с изучением удаленной опухоли и патоморфологическим стадировании.

Все рекомендуемые курсы химиотерапии следует проводить предоперационно в полных дозах с соблюдением заданных интервалов, так как это повышает вероятность достижения полной морфологической регрессии; если все запланированные курсы химиотерапии проведены до операции, адъювантная химиотерапия, как правило, не назначается. В случае если по каким-либо причинам на дооперационном этапе не удалось провести все запланированные курсы химиотерапии, недостающие курсы проводятся после операции.

При TNBC фенотипе рака молочной железы на стадиях cT1a или cT1b при отсутствии клинически пораженных лимфоузлов пациенткам не проводят неоадъювантную химиотерапию. При наличии клинически пораженных лимфоузлов/ на T1c стадии пациентки проходят антрациклин-таксановые схемы лечения в неоадъювантном режиме.

Карбоплатин может быть включен в схему лечения, чтобы повысить вероятность достижения патологического полного ответа (pCR). При назначении карбоплатина должны учитываться потенциальные осложнения, связанные с нарушением миелопоэза и функции почек. При наличии резидуальной опухоли рекомендуется адъювантная химиотерапия капецитабином, при наличии герминальных мутаций BRCA1/2 – олапарибом.

При HR-положительном, HER2-негативном типе раке молочной железы неоадъювантная гормонотерапия может заменять адъювантную терапию у тех пациентов, кому для принятия решения о назначении лечения и не требуется данных биопсии/опухолеспецифического геномного тестирования.

Пациенткам в менопаузе с люминальным HER2-негативным РМЖ T1–3N0–1 стадий при планировании на первом этапе хирургического лечения на период выполнения предоперационных обследований и подготовки к операции может быть назначен короткий «тестовый» курс гормонотерапии ингибиторами ароматазы. Динамическое определение Ki-67 (в биопсийном материале и в послеоперационном материале первичной опухоли после «тестового» курса предоперационной гормонотерапии) является дополнительным фактором прогноза а также прогностическим фактором чувствительности к гормонотерапии. Клинически значимым является уровень Ki-67 в послеоперационном материале 30 % свидетельствует о менее благоприятном прогнозе и меньшей чувствительности к гормонотерапии и является аргументом в пользу назначения адъювантной химиотерапии в рамках показаний, особенно при наличии других факторов неблагоприятного прогноза (G3, N+). Уровень Ki-67 в послеоперационном материале 10–30 % имеет неопределенное прогностическое значение, и решение вопроса о назначении адъювантной химиотерапии должно приниматься на основании стандартных клинико-морфологических признаков.

У пациенток в пременопаузе неоадъювантная гормональная терапия не должна включаться в схему лекарственной терапии.

Неоадъювантная химиотерапия при первично операбельном люминальном А варианте РМЖ не рекомендуется.

Пациенты с HER2-положительным-типом РМЖ при наличии клинически пораженных лимфоузлов/с высокими факторами риска согласно консенсусу IRIDE [12] при отсутствии клинически пораженных лимфоузлов проходят антрациклин-таксановые схемы терапии или химиотерапию только таксанами в комбинации с трастузумабом и пертузумабом в неоадъювантном режиме. При наличии резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III или ypT ≥ 1b или ypN+, в качестве постнеоадъювантной терапии рекомендуется трастузумаб-эмтазин в комбинации с пертузумабом.

Первичное обследование при первично-неоперабельном раке проводится в стандартном объеме, включая дополнительные диагностические методы, позволяющие исключить наличие отдаленных метастазов. Неоадъювантная лекарственная терапия проводится по тем же правилам, что и при первично-операбельном РМЖ. Больным в менопаузе с люминальным подтипом РМЖ может быть рекомендована неоадъювантная гормонотерапия, которую следует проводить в течение 4–8 мес. или до достижения максимального эффекта. Выбор препаратов для неоадъювантной лекарственной терапии аналогичен таковому при первично операбельном раке молочной железы:

- адъювантная химиотерапия, как правило, не назначается, если все запланированные курсы проведены до операции; больным РМЖ с тройным негативным и HER2-положительным фенотипами, получившим неоадъювантную химиотерапию

антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена постнеоадъювантная лекарственная терапия капецитабином (при тройном негативном раке молочной железы), олапарибом (при тройном негативном BRCA-ассоциированным раке молочной железы) или трастузумабом-эмтазином и пертузумабом (при HER2-положительном раке молочной железы);
- адъювантная гормонотерапия назначается всем больным с гормонозависимыми опухолями;
- адъювантная анти-HER2-терапия назначается всем больным при HER2-положительных опухолях [8].

Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии [9], ответ на получаемую терапию должен отслеживаться в ходе клинических обследований, производимых с регулярными интервалами, что связано с высокой гетерогенностью РМЖ во времени. Целесообразно оценить промежуточный эффект лечения с целью исключения возможного прогрессирования на 6–8-й неделе проведения неоадъювантной терапии; оценку эффекта следует производить при помощи клинического осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения. Также оценку эффекта следует производить по завершении курсов неоадъювантной терапии при отсутствии клинических признаков прогрессирования болезни при помощи клинического осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения.

Методы визуализации подтверждают данные клинических обследований, а также используются для предоперационного планирования.

Стандартом оценки ответа опухоли после проведения неоадъювантной терапии является патоморфологическая оценка. Оценками эффективности являются уменьшение размеров опухоли и пораженных лимфатических узлов. Оценка патоморфологического ответа определяется изменениями опухоли на клеточном уровне и проявляется апоптозом и дистрофией клеток, а также формированием полей некроза и развитием очагов фиброза и склероза. Наиболее часто при патологическом исследовании используются такие оценочные шкалы, как Miller-Payne (MP), Residual Cancer Burden (RCB), Chevallier, Sataloff. Большинство из этих оценочных систем классифицирует постхимиотерапевтические ответы в двух группах пациентов: с полным патологическим ответом (pCR) и не достигших полного патологического ответа (non-pCR). Пациенты, не достигшие полного патологического ответа в дальнейшем делятся на группы в зависимости от степени ответа. В настоящий момент в патоморфологической оценке эффекта от лечения нет общепринятых международных стандартов, поэтому Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) на основании результатов мета-анализа 12 клинических исследований было принято определение полного патоморфологического ответа как ypT0 ypN0. Исследование Kong X. et al. показало, что степень выраженности патологического ответа коррелировала с клиническими исходами [13]. Пациенты, достигшие полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR) (ypT0 ypN0), имеют лучший прогноз. Поскольку патоморфологическая оценка происходит после операции, необходимо развитие методов неинвазивной оценки ответа для своевременной коррекции объема проводимого лечения.

Возможности неинвазивной оценки полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR)

Являясь неинвазивными, лучевые методы диагностики могут способствовать оценке эффективности в течение всего процесса лечения. Оценка ответа опухоли на проводимое лечение может быть проведена с помощью таких модальностей, как ультразвуковая диагностика, маммография / контрастная маммография, МРТ, позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ), позитронно-эмиссионная магнитно-резонансная томография (ПЭТ-МРТ).

МРТ молочных желез – наиболее точный метод, позволяющий оценить наличие и размеры резидуальной опухоли после проведения неоадъювантной терапии [14].

В настоящий момент МРТ используется для динамической оценки ответа опухоли на лечение, также с ее помощью оценивается, был ли достигнул радиологический полный ответ (rCR). К сожалению, радиологический полный ответ по данным МРТ без данных гистопатологических маркеров имеет невысокую объективную способность прогноза полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR); кроме того, интерпретация данных МРТ может быть ограничена субъективностью и ошибками интерпретации визуальных данных [15]. Таким образом, внедрение методик объективизации интерпретации, в том числе для полуавтоматического и автоматического анализа, в настоящий момент является актуальной задачей.

Радиогеномика как вспомогательный метод оценки для повышения качества прогноза полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR)

Радиогеномика – развивающееся направление лучевой диагностики, целью которого является опре-

деление взаимосвязей между рентгенологическими текстурными характеристиками изображения и геномными основами течения заболевания, которые не учитываются при визуальной оценке. Текстурный анализ – новая методика анализа медицинских изображений при помощи специализированного программного обеспечения, позволяющая анализировать связи между пикселами и вокселами в медицинских изображениях одного или разных уровней серого. Текстурный анализ позволяет вычислять данные из медицинских изображений, не доступные человеческому глазу, например, среднюю плотность воксела, количество зон одного уровня серого в отсегментированном объеме и скорость изменения уровня серого в пространстве в количественных значениях. Так, при сегментации объема опухоли происходит выделение сотен количественных характеристик по форме опухоли, ее текстуре и кинетическим характеристикам. Таким образом достигается объективность сравнения между выделенными зонами интереса.

Исследования в области радиогеномической оценки ответа на неоадъювантную терапию на сегодняшний момент не имеют стандартизованного протокола проведения. Существует несколько параметров, которые варьируют в разных исследованиях и могут оказывать влияние на конечный результат. Такими параметрами являются выбор временной точки сбора данных, выбор области сегментации, выбор последовательности МРТ.

1. Выбор временной точки сбора данных

Время сбора данных в существующих исследованиях было различным: так, сбор данных осуществлялся до проведения биопсии и начала терапии, в ходе терапии после 1–2 курсов неоадъювантной химиотерапии, либо после завершения лечения при предоперационном планировании.

O'Donnell J.P.M. и соавт. выделил 9 стратегий прогнозирований полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR) среди всех проведенных исследований [16]:

- использование клинико-патологических и иммуногистохимических параметров (Clinical/Molecular);
- данные текстурного анализа изображений МРТ, выполненных:
  - до прохождения неоадъювантной химиотерапии (НХТ) (Pre NAC)
  - во время прохождения НХТ (Mid NAC)
  - после прохождения НХТ (Post NAC)
  - до + во время прохождения НХТ (Pre NAC + Mid NAC)
  - до + после прохождения НХТ (Pre NAC + Post NAC)
  - до прохождения НХТ в совокупности с клинико-патологическими и иммуно-гистохимическими параметрами (Pre NAC + Molecular)
- данные текстурного анализа изображений МРТ в совокупности с клинико-патологическими и иммуно-гистохимическими параметрами с построением номограммы;
- интерпретация изображений МРТ, выполненных после прохождения НХТ (Post NAC) опытным лучевым диагностом для определения патологического полного ответа (pCR) (Radiologist).

При анализе исследований было выявлено, что прогностическая точность оценки полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR) значимо повышалась при совместной оценке данных текстурного анализа, клинико-патологических и иммуно-гистохимических данных.

Прогностическая точность оценки полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR) с использованием текстурного анализа по сравнению с прогнозированием ответа только на основании клинико-патологических или иммуно-гистохимических данных была выше, вне зависимости от выбора временной точки сканирования (OR = 0,09; 95 % CI = 0,01–0,17).

Текстурный анализ данных, собранных во время / после прохождения неоадъювантной химиотерапии, показывал более высокую прогностическую ценность в сравнении с анализом данных, собранных до начала неоадъювантной химиотерапии (OR = 0,14, 95 % CI = 0,02–0,26) и (OR = 0,26, 95 % CI = 0,07–0,45).

Текстурный анализ данных, извлеченных из двух разных исследований МРТ (до прохождения НХТ + во время / после прохождения НХТ) по сравнению с анализом данных, полученных только во время / после прохождения НХТ, не повысил прогностической точности определения полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR) (Pre + Mid NAC MRIs versus Mid-NAC MRI, OR = 0,02, 95 % CI = – 0,10–0,14) (Pre + Post NAC MRIs versus Post-NAC MRI, OR = 0,01, 95 % CI = 0,13–0,15).

Таким образом, текстурный анализ в совокупности с молекулярными и гистопатологическими данными показывает более высокую точность в прогнозировании течения и гистопатологического ответа опухоли по сравнению с прогнозированием ответа только на основании клинико-патологических или иммуно-гистохимических данных, при этом текстурный анализ посттерапевтических МРТ-изображений позволяет оценить непосредственный эффект, достигнутый при неоадъювантной химиотерапии. Однако надо учитывать, что оценка уровня лимфоцитарной инфильтрации опухоли (TILs), ассоциированной с достижением патологического полного ответа и безрецидивной выживаемости, возможна при анализе МРТ-изображений, полученных до начала химиотерапевтического лечения; данные же, собранные

по прохождении лечения, не показали достоверной прогностической ценности [17].

2.Выбор зоны интереса для дальнейшей сегментации

Индукция, развитие и распространение опухоли в организме – сложный процесс, ключевым моментом которого является взаимодействие между опухолевыми клетками, окружающей стромой и инфильтрирующими зону опухоли и периопухолевое пространство воспалительными и иммунными клетками, концентрация которых в опухолевом инфильтрате в сравнении с неизмененными тканями значимо повышена [18].

Данные исследований говорят о том, что выраженная лимфоцитарная инфильтрация опухоли (TILs) ассоциирована с лучшим прогнозом и долговременным выживанием у пациентов с различными видами рака, в том числе у пациентов с РМЖ [19]. Так, Hong J. и соавт. в своем исследовании показал, что у пациентов, достигших полного патологического ответа (pCR) уровень опухоль-инфицирующих лимфоцитов до проведения неоадъювантной химиотерапии (pre-NAC TIL level) был выше, чем у тех, кто не получил полного патоморфологического терапевтического ответа (non-pCR) (24,28 ± 2,34 % vs. 11,34 ± 0,60 % соответственно, $p < 0,0001$). По результатам мультивариантного анализа, высокий уровень опухоль-инфицирующих лимфоцитов до проведения неоадъювантной химиотерапии (pre-NAC TIL level) является независимым предиктивным фактором достижения pCR (OR = 3,92, 95 % CI = 2,23–6,90, $p < 0,001$). Также пациенты с высоким уровнем опухоль-инфицирующих лимфоцитов до проведения неоадъювантной химиотерапии (pre-NAC TIL level) имели лучшую пятилетнюю безрецидивную выживаемость (DFS) по сравнению с теми, у кого уровень опухоль-инфицирующих лимфоцитов до проведения лечения (pre-NAC TIL level) был низкий (84,5 % vs. 68,9 %, HR = 0,50, 95 % CI = 0,31–0,81, $p = 0,005$).

На данный момент нет однозначных мнений на счет того, какую значимость и прогностическую ценность несут присутствующие в опухоли такие категории Т-клеток, как CD4+, CD8+, FOXP3+, PD-1+ [17].

Kaewkangsadan V. и соавт. определил, что у пациенток с обширным местнораспространенным РМЖ (LLABCs) значимо повышен уровень циркулирующих в крови Т-хелперов (Tregs) [20]. Уровень и динамика снижения количества клеток в крови коррелировали с ответом на неоадъювантное лечение. Однако есть сведения о том, что противоопухолевый иммунитет, как на молекулярном, так и на клеточном уровнях отличается в различных анатомических зонах, и изменения, определенные в крови, не могут полноценно отражать происходящее в периопухолевом микроокружении [21].

В большинстве проведенных исследований при сегментации учитывается только область опухоли (tumoral region). Однако оценка области периопухолевого пространства (peri-tumoral region) – зоны паренхимы, непосредственно окружающей опухоль, может давать качественную информацию, вносящую вклад в оценку ответа на неоадъювантную химиотерапию и долгосрочный прогноз.

Так, в исследовании Li C. и соавт. [22], включающем 448 пациентки с инвазивной неметастатической протоковой карциномой молочной железы и проведением мультипараметрического МРТ молочных желез за 2 нед. до начала неоадъювантного лечения (pre-NAC) по стандартной схеме, было показано, что радиомическая модель с сегментацией объема опухоли (tumoral VOI) и периопухолевого пространства (peri-tumoral VOI) значимо повышает прогностическую точность определения полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR) с AUCs 0,98 и 0,92 в тренировочной и оценочной когортах. Модель обладала хорошей прогностической ценностью в группах пациенток с разными клиническими стадиями и разным молекулярным профилем РМЖ. Модель с сегментацией только объема опухоли или только объема периопухолевого пространства давала менее точный прогноз с AUC 0,86 и 0,89 в тренировочной и оценочной когортах и AUC 0,97 и 0,78 в тренировочной и оценочной когортах) соответственно. Точность клинической модели (с учетом стадии по TNM и молекулярного подтипа) показывало достоверно более низкую точность прогноза с AUC 0,54 и 0,81 в тренировочной и оценочной когортах.

Таким образом, сегментация как объема опухоли (tumoral VOI), так и периопухолевого пространства (peri-tumor VOI) повышает прогностическую ценность радиомической модели.

3. Выбор последовательности МРТ для дальнейшей сегментации

Использование мультипараметрического МРТ позволяет осуществлять сегментацию изображений с большей чувствительностью и специфичностью в сравнении с использованием только одной последовательности.

Последовательности с динамическим контрастированием ограничены в возможности дифференциации остаточной опухоли от посттерапевтических изменений, включая фиброзные изменения, зоны некроза и реактивного воспаления. Также затрудняет интерпретацию наличие зон неочагового контрастирования (NMEs). Диффузионно-взвешенные изображения дополняют динамическое контрастирование, позволяя преодолеть эти ограничения. Цитотоксические эффекты неоадъювантного химиотерапевтического лечения повреждают клеточные мембраны

и ведут к редукции опухолевых клеток, что приводит к повышению значений ADC. Однако у диффузионно-взвешенных изображений есть ограничения, связанные с высокой чувствительностью к артефактам движения, в том числе от дыхания и сердечных сокращений, низкое пространственное разрешение и сложность в оценке определенных подтипов РМЖ.

В мета-анализе Gu Y-L. и соавт. роль МРТ после проведения неоадъювантной химиотерапии у пациентов с РМЖ было обнаружено, что МРТ с динамическим контрастированием показывает высокую специфичность в обнаружении остаточной опухоли (0,92 против 0,85), в то время как диффузионно-взвешенные изображения обладают более высокой чувствительностью (0,93 против 0,64) [23]. Сочетанное использование контрастно усиленного МРТ и диффузионно-взвешенных изображений в таких группах пациентов могут повысить предсказательную точность [22].

Говоря о динамическом контрастировании, выбор именно ранней фазы контрастного усиления для дальнейшей сегментации улучшал прогнозирование патологического ответа при проведении неоадъювантной химиотерапии, что ассоциировано с наличием зон неочагового контрастирования (NMEs) и их лучшей сегментацией во время ранней фазы динамического контрастирования, когда вклад фонового контрастирования паренхимы (BPE) не так значителен [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Текстурный анализ является развивающейся методикой оценки МРТ молочных желез, в частности для оценки ответа на проводимое неоадъювантное лечение при РМЖ. С помощью текстурного анализа возможна оценка регресса опухоли, состояния окружающей ткани, лимфатических узлов, тем самым осуществляется контроль лечения в неоадъювантном режиме.

Также важной проблемой является персонализированное прогнозирование ответа на назначаемую неоадъювантную химиотерапию и своевременное принятие решения о коррекции объема проводимого лечения, что позволит улучшить результаты проводимого лечения и повысить качество жизни пациента.

Несмотря на обнадеживающие результаты в плане улучшения прогнозирования полного патоморфологического терапевтического ответа при совокупном использовании данных текстурного анализа МРТ, клинических и патоморфологических данных, для выделения и дальнейшего введения в клиническую практику количественных визуализационных биомаркеров необходима техническая валидация. Этот процесс включает в себя стандартизацию протоколов сбора данных и демонстрацию повторяемости и воспроизводимости.

Касательно стандартизации протоколов сбора данных, в настоящий момент существуют противоречивые данные о том, какая временная точка сбора данных дает наилучший результат в плане прогноза полного патоморфологического терапевтического ответа и безрецидивной выживаемости. С одной стороны, анализ МРТ-изображений, собранных после проводимого лечения, позволил бы упростить радиомическую модель и повысить воспроизводимость полученных результатов. С другой стороны, необходимо учитывать, что оценка уровня лимфоцитарной инфильтрации опухоли (TILs), ассоциированной с достижением полного патоморфологического терапевтического ответа и безрецидивной выживаемостью, возможна при анализе МРТ-изображений, полученных до начала химиотерапевтического лечения; данные же, собранные по прохождении лечения, не показали достоверной прогностической ценности. Для оценки уровня лимфоцитарной инфильтрации опухоли необходима сегментация как объема опухоли (tumoral VOI), так и периопухолевого пространства (peri-tumoral VOI).

Выявлено также, что текстурный анализ нескольких последовательностей МРТ позволяет более точно сегментировать зоны интереса с учетом посттерапевтических изменений и наличия зон неочагового контрастирования, затрудняющих интерпретацию.

Повторяемость представляет собой повторные измерения, сделанные в идентичных условиях в коротком промежутке времени, в то время как воспроизводимость отражает точность измерений, когда один из аспектов протокола меняется (например, напряженность магнитного поля сканера) [25]. Понимание факторов, которые влияют на повторяемость и воспроизводимость, таких как сбор параметров изображения и анализ данных, необходимо для разработки рабочих визуализационных биомаркеров.

В настоящий момент большинство исследований являются ретроспективными, а, следовательно, подвержены смещению выборки, и проводятся на базе одного центра. Коллаборации позволят провести многоцентровые исследования с их дальнейшей валидацией и вводом в клиническую практику.

Список источников / References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209–249. https://doi.org/10.3322/caac.21660

2. Tan W, Yang M, Yang H, Zhou F, Shen W. Predicting the response to neoadjuvant therapy for early-stage breast cancer: Tumor-, blood-, and imaging-related biomarkers. Cancer Manag Res. 2018 Oct 9;10:4333–4347. https://doi.org/10.2147/cmar.s174435
3. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, Cardellino GG, Russo S, Andreetta C, Di Terlizzi S, Piga A. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. Ann Oncol. 2005 Feb;16(2):263–266. https://doi.org/10.1093/annonc/mdi063
4. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM, Hennessy B, Green M, Cristofanilli M, Hortobagyi GN, Pusztai L. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2008 Mar 10;26(8):1275–1281. https://doi.org/10.1200/jco.2007.14.4147. Epub 2008 Feb 4. Corrected and republished in: J Clin Oncol. 2023 Apr 1;41(10):1809-1815.
5. Funt SA, Chapman PB. The Role of Neoadjuvant Trials in Drug Development for Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2016 May 15;22(10):2323–2328. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-15-1961
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet Oncol. 2018 Jan;19(1):27–39. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30777-5
7. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014 Jul 12;384(9938):164-172. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62422-8. Erratum in: Lancet. 2019 Mar 9;393(10175):986.
8. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2023 Mar.;23 (Version 4.2023). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
9. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2021 May 1;39(13):1485–1505. https://doi.org/10.1200/jco.20.03399
10. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol. 2013 Sep;24(9):2278–2284. https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182
11. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). J Clin Oncol. 2015 Jan 1;33(1):13–21. https://doi.org/10.1200/jco.2014.57.0572
12. Garutti M, Griguolo G, Botticelli A, Buzzatti G, De Angelis C, Gerratana L, et al. Definition of High-Risk Early Hormone-Positive HER2-Negative Breast Cancer: A Consensus Review. Cancers (Basel). 2022 Apr 9;14(8):1898. https://doi.org/10.3390/cancers14081898
13. Kong X, Moran MS, Zhang N, Haffty B, Yang Q. Meta-Analysis Confirms Achieving Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy Predicts Favourable Prognosis for Breast Cancer Patients. Eur J Cancer. 2011;47(14):2084–2090. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.014
14. Scheel JR, Kim E, Partridge SC, Lehman CD, Rosen MA, Bernreuter WK, et al. MRI, Clinical Examination, and Mammography for Preoperative Assessment of Residual Disease and Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: ACRIN 6657 Trial. AJR Am J Roentgenol. 2018;210(6):1376–1385. https://doi.org/10.2214/ajr.17.18323
15. Gampenrieder SP, Peer A, Weismann C, Meissnitzer M, Rinnerthaler G, Webhofer J, et al. Radiologic complete response (rCR) in contrast-enhanced magnetic resonance imaging (CE-MRI) after neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer predicts recurrence-free survival but not pathologic complete response (pCR). Breast Cancer Res. 2019 Jan 31;21(1):19. https://doi.org/10.1186/s13058-018-1091-y
16. O'Donnell JPM, Gasior SA, Davey MG, O'Malley E, Lowery AJ, McGarry J, et al. The accuracy of breast MRI radiomic methodologies in predicting pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and network meta-analysis. Eur J Radiol. 2022 Dec;157:110561. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110561
17. Hong J, Rui W, Fei X, Chen X, Shen K. Association of tumor-infiltrating lymphocytes before and after neoadjuvant chemotherapy with pathological complete response and prognosis in patients with breast cancer. Cancer Med. 2021 Nov;10(22):7921–7933. https://doi.org/10.1002/cam4.4302
18. Teng MW, Ngiow SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. Cancer Res. 2015 Jun 1;75(11):2139–2145. https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-15-0255
19. Yamaguchi R, Tanaka M, Yano A, Tse GM, Yamaguchi M, Koura K, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are important pathologic predictors for neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. Hum Pathol. 2012 Oct;43(10):1688–1694. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.12.013

20. Verma C, Kaewkangsadan V, Eremin JM, Cowley GP, Ilyas M, El-Sheemy MA, Eremin O. Natural killer (NK) cell profiles in blood and tumour in women with large and locally advanced breast cancer (LLABC) and their contribution to a pathological complete response (PCR) in the tumour following neoadjuvant chemotherapy (NAC): differential restoration of blood profiles by NAC and surgery. J Transl Med. 2015 Jun 4;13:180. https://doi.org/10.1186/s12967-015-0535-8
21. Malyguine AM, Strobl SL, Shurin MR. Immunological monitoring of the tumor immunoenvironment for clinical trials. Cancer Immunol Immunother. 2012 Feb;61(2):239–247. https://doi.org/10.1007/s00262-011-1148-6
22. Li C, Lu N, He Z, Tan Y, Liu Y, Chen Y, et al. A Noninvasive Tool Based on Magnetic Resonance Imaging Radiomics for the Preoperative Prediction of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2022 Nov;29(12):7685–7693. https://doi.org/10.1245/s10434-022-12034-w
23. Gu YL, Pan SM, Ren J, Yang ZX, Jiang GQ. Role of Magnetic Resonance Imaging in Detection of Pathologic Complete Remission in Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-analysis. Clin Breast Cancer. 2017 Jul;17(4):245–255. https://doi.org/10.1016/j.clbc.2016.12.010
24. Cao K, Zhao B, Li XT, Li YL, Sun YS. Texture Analysis of Dynamic Contrast-Enhanced MRI in Evaluating Pathologic Complete Response (pCR) of Mass-Like Breast Cancer after Neoadjuvant Therapy. J Oncol. 2019 Dec 26;2019:4731532. https://doi.org/10.1155/2019/4731532
25. Shukla-Dave A, Obuchowski NA, Chenevert TL, Jambawalikar S, Schwartz LH, Malyarenko D, et al. Quantitative imaging biomarkers alliance (QIBA) recommendations for improved precision of DWI and DCE-MRI derived biomarkers in multicenter oncology trials. J Magn Reson Imaging. 2019 Jun;49(7):e101–e121. https://doi.org/10.1002/jmri.26518

Информация об авторах:

Петрова Наталья Витальевна – врач-ординатор отделения лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0009-0004-7809-4366

Кармазановский Григорий Григорьевич ✉ – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского», г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9357-0998, SPIN: 5964-2369, AuthorID: 338639, Scopus Author ID: 55944296600

Кондратьев Евгений Валерьевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7070-3391, SPIN: 2702-6526, AuthorID: 243610, Scopus Author ID: 55865664400

Попов Анатолий Юрьевич – к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6267-8237, SPIN: 6197-2060, AuthorID: 1177757, Scopus Author ID: 57192589967

Ростовцев Михаил Владиславович – д.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского», г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; заведующий рентгенологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М. Е. Жадкевича» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5032-4164, SPIN: 3124-6255, AuthorID: 422734, Scopus Author ID: 58136413100

Германович Наталья Юрьевна – к.м.н., врач онколог-маммолог хирургического торакального отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7857-275X, AuthorID: 943797

Калинин Дмитрий Валерьевич – к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6247-9481, SPIN: 5563-5376, AuthorID: 758757, Scopus Author ID: 57224357019, ResearcherID: N-9383-2015

Information about authors:

Natalia V. Petrova – Resident Physician of the Department of Radiation Diagnostic Methods, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0009-0004-7809-4366

Grigory G. Karmazanovsky ✉ – Academician RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostic Methods, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Therapy of the Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9357-0998, SPIN: 5964-2369, AuthorID: 338639, Scopus Author ID: 55944296600

Evgeny V. Kondratyev – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Department of Radiation Diagnostic Methods, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7070-3391, SPIN: 2702-6526, AuthorID: 243610, Scopus Author ID: 55865664400

Anatoly Yu. Popov – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6267-8237, SPIN: 6197-2060, AuthorID: 1177757, Scopus Author ID: 57192589967

Mikhail V. Rostovtsev – Dr. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Department of Radiation Diagnostic Methods, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Radiology and Roentgenology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation; Head of the Radiology Department, M. E. Zhadkevich City Clinical hospital of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5032-4164, SPIN: 3124-6255, AuthorID: 422734, Scopus Author ID: 58136413100

Natalia Yu. Germanovich – Cand. Sci. (Medicine), Oncologist-Mammologist of the Surgical Thoracic Department, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7857-275X, AuthorID: 943797

Dmitry V. Kalinin – Cand. Sci. (Medicine), Pathologist of Anatomical Pathology Department, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6247-9481, SPIN: 5563-5376, AuthorID: 758757, Scopus Author ID: 57224357019, ResearcherID: N-9383-2015

Вклад авторов:

Петрова Н. В. – сбор и анализ данных, написание текста, библиография;
Кармазановский Г. Г. – научное редактирование;
Кондратьев Е. В. – концепция и дизайн исследования;
Попов А. Ю. – научное редактирование;
Ростовцев М. В. – научное редактирование;
Германович Н. Ю. – научное редактирование;
Калинин Д. В. – научное редактирование.

Contribution of the authors:

Petrova N. V. – data collection and analysis, scientific writing, bibliography;
Karmazanovsky G. G. – scientific editing;
Kondratyev E. V. – study concept and design;
Popov A. Yu. – scientific editing;
Rostovtsev M. V. – scientific editing;
Germanovich N. Yu. – scientific editing;
Kalinin D. V. – scientific editing.

Research and Practical Medicine Journal. 2023. Vol. 10, No. 3. P. 80–85
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-7
https://elibrary.ru/JXZPRW
Surgery
EXPERIENCE EXCHANGE

BY 4.0

IMPACT OF THE TYPE OF ANESTHESIA ON THE FREQUENCY OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AFTER HERNIOPLASTY AND ON THE DYNAMICS OF THE FRAILTY INDEX IN ELDERLY PATIENTS WITH INGUINAL HERNIA

B. D. Akhverdiev✉

Yevlakh Regional Central Hospital, Yevlakh, Republic of Azerbaijan
✉ mic_amu@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. The purpose of the study was to compare the effect of spinal and general anesthesia on the incidence of postoperative complications after hernioplasty and on the dynamics of the frailty index (FI) in elderly patients with inguinal hernia.
Patients and methods. 78 patients diagnosed with inguinal hernia were involved in the study (average age was 70.1 ± 0.8 years). Patients underwent open hernia repair and Lichtenstein plasty of the posterior wall of the inguinal canal. The patients were divided into two groups depending on the type of anesthesia: spinal anesthesia (SA; *N* = 65) and general anesthesia (GA; *N* = 13). At the time of admission, 30 days after the surgery, the FI was calculated using the Edmonton questionnaire.
Results. In the SA group, 39 patients (60 %) had a FI ≥ 7; 9 patients (13.8 %) had a FI ≥ 9; 8 patients (12.3 %) had a FI ≥ 11; and 9 patients (13.8 %) had the highest FI ≥ 12. At 30 days after surgery, 20 patients (30.8 %) showed a decrease in FI values (FI from 7 to 9 decreased almost 2-fold). In the GA group, on the day of admission, 6 patients (46.2 %) had FI ≥ 7, 5 (38.5 %) had FI ≥ 9, and 2 (15.4 %) had FI ≥ 11. At 30 days after surgery, no changes were observed in patients with FI ≥ 7.
Conclusion. In the spinal anesthesia group, urinary retention was predominant among complications, while in patients after general anesthesia, pulmonary atelectasis prevailed among complications. The use of spinal anesthesia for hernioplasty was accompanied by a decrease in the frailty index within 30 days after surgery in individuals with a FI ≥ 7. In the GA group, decrease in the index within 30 days after surgery was observed in patients with FI ≥ 9.

Keywords:
open hernioplasty, frailty index, complication, elderly patients

For citation: Akhverdiev B. D. Impact of the type of anesthesia on the frequency of postoperative complications after hernioplasty and on the dynamics of the frailty index in elderly patients with inguinal hernia. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(3): 80–85. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-7, EDN: JXZPRW

For correspondence: Bakhtiyar David Akhverdiev – Cand. Sci. (Medicine), Surgeon, Yevlakh Regional Central Hospital, Yevlakh, Republic of Azerbaijan
Address: 105, Jeyhun Mustafayev str., Yevlakh, Republic of Azerbaijan
E-mail: mic_amu@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1233-656X

Compliance with ethical standards: ethical principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013) were adhered to. The study was approved by the Ethical Committee at the Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev (extract from the minutes of the meeting № 9 dated 25.09.2020). Informed consent was obtained from all study participants.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 12.05.2023; approved after reviewing 18.08.2023; accepted for publication 28.08.2023.

© Akhverdiev B.D., 2023

Исследования и практика в медицине 2023. Т. 10, № 3. С. 80–85
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-7
https://elibrary.ru/JXZPRW
3.1.9. Хирургия
ОБМЕН ОПЫТОМ

ВЛИЯНИЕ ВИДА АНЕСТЕЗИИ НА ЧАСТОТУ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ГЕРНИОПЛАСТИКИ И НА ДИНАМИКУ ИНДЕКСА «СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ» У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ПАХОВОЙ ГРЫЖЕЙ

Б. Д. Ахвердиев✉

Евлахская областная центральная больница, г. Евлах, Азербайджанская Республика
✉ mic_amu@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Сравнить влияние спинномозговой и общей анестезии на частоту послеоперационных осложнений и на динамику индекса «старческой астении» после герниопластики у пациентов пожилого возраста с паховой грыжей.
Пациенты и методы. В исследование были включены 78 пациентов с диагнозом «паховая грыжа» (средний возраст 70,1 ± 0,8 года); всем больным была выполнена открытая герниопластика по Лихтенштейну. Больные были разделены на две группы в зависимости от вида анестезии: спинальная анестезия (СА; *N* = 65) и общая анестезия (ОА; *N* = 13 человек). При поступлении, через 30 дней после операции рассчитывали индекс «старческой астении» по Эдмонтонской шкале (далее – индекс EFS – Edmonton Frailty Scale).
Результаты. В группе СА индекс EFS был равен, или превышал 7 баллов в 39 (60 %) случаев; из них соответственно ≥ 9 – в 9 (13,8 %), ≥ 11 – в 8 (12,3 %), и ≥ 12 баллов – также в 9 (13,8 %) случаях. Через 30 дней после операции у 20 (30,8 %) пациентов из этой подгруппы отмечено снижение индекса EFS с 7–9 баллов почти в 2 раза. В группе ОА в день поступления этот индекс у 6 (46,2 %) пациентов был ≥ 7 баллам, у 5 (38,5 %) – ≥ 9, еще у 2 (15,4 %) ≥ 11 баллов соответственно. Через 30 дней после операции ни у одного больного с исходными значениями этого показателя ≥ 7 баллов изменений отмечено не было.
Заключение. В группе спинальной анестезии среди послеоперационных осложнений преобладала задержка мочи, у больных, перенесших общий наркоз – ателектаз легких. Использование спинальной анестезии при герниопластике сопровождалось снижением индекса «старческой астении» через 30 дней после операции у лиц с ESF ≥ 7. В группе ОА снижение показателя в течение 30 дней после операции наблюдалось у пациентов с ESF ≥ 9.

Ключевые слова:
герниопластика открытая, индекс старческой астении, осложнение, пожилые пациенты

Для цитирования: Ахвердиев Б. Д. Влияние вида анестезии на частоту послеоперационных осложнений после герниопластики и на динамику индекса «старческой астении» у пациентов пожилого возраста с паховой грыжей. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(3): 80-85. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-7, EDN: JXZPRW

Для корреспонденции: Ахвердиев Бахтияр Давид оглы – к.м.н., врач-хирург, Евлахская областная центральная больница, г. Евлах, Азербайджанская Республика
Адрес: Азербайджанская Республика, г. Евлах, улица Джейхуна Мустафаева 105
E-mail: mic_amu@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1233-656X

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Этическим комитетом при Азербайджанском государственном институте усовершенствования врачей им А. Алиева (выписка из протокола заседания №9 от 25.09.2020). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 12.05.2023; одобрена после рецензирования 18.08.2023; принята к публикации 28.08.2023.

INTRODUCTION

Inguinal hernia is one of the most common surgical diseases in elderly patients, and hernioplasty is considered a radical treatment option. Currently, the technical aspects of hernia surgery have been improved very well and are performed daily by most surgeons [1–3]. However, in contrast to young people, the risk of complications and mortality after surgery in the elderly is considered high. This is due to the presence of age-related degenerative changes in the internal oblique and transverse abdominal muscles in the elderly, which leads to local complications (impaired fixation of the mesh endoprosthesis, flotation and folding of the prosthesis in the inguinal canal, and subsequently to a relapse of the disease. Only in clinics specializing in herniology, the recurrence rate did not exceed 2 % in strictly selected groups of patients [4, 5].

Nevertheless, the presence of concomitant diseases in the elderly, as well as a high frailty index (FI), which has been given great importance in recent years, is becoming a problem [6–9].

In surgery of elderly patients, it is necessary to carry out adequate preoperative preparation, choose the most sparing surgical tactics and type of anesthesia. In addition, to improve the immediate and long-term results of surgery, it is important to calculate the FI, reflecting the functional state of the patient [10–12].

The purpose of the study was to compare the effect of spinal and general anesthesia on the incidence of postoperative complications after hernioplasty and on the dynamics of the frailty index (FI) in elderly patients with inguinal hernia.

PATIENTS AND METHODS

The results of examination and treatment of 78 patients diagnosed with inguinal hernia in the central hospital of Yevlakh region were analyzed. 71 of patients were men, and 7 were women. The mean age was 70.1 ± 0.8 years with a range from 62 to 87 years. The sizes of the hernias were as follows: widths 5,3 ± 0,9 cm and lengths 12,4 ± 3,7 cm. The clinical performance of hernias was not complicated Anesthetic risk according to ASA was 3.13 ± 0.08, and the FI was 8.03 ± 0.27. All patients underwent appropriate examination: physical examination, X-ray, ultrasound, electrocardiography, echocardiography. Duration of preoperative preparation was 10.1 ± 1.75 hours. Patients underwent open hernia repair and Lichtenstein plasty of the posterior wall of the inguinal canal.

The patients were divided into two groups depending on the type of anesthesia: spinal anesthesia (SA; *N* = 65) and general anesthesia (GA; *N* = 13 people).

The patient preparation was as follows. First, the patient's central vein was catheterized and an intravenous infusion started. Hemodynamic monitoring was carried out: ECG, pulse oximetry, arterial pressure measurement at 5-minute intervals. The patient was sitting on the operating table or lying on his side. For strict observance of sterility, the anesthesiologist must wear a headgear, mask, sterile gown and gloves, and the skin area to be punctured (lumbar vertebral region) was methodically disinfected and isolated with sterile materials.

Spinal anesthesia: puncture was performed with a Pencil-Point spinal needle from the III/IV or IV/V lumbar intervertebral area. If the puncture was done correctly, clear cerebrospinal fluid immediately began to drip through the cannula. After that, 2–2.5 ml of 0.5 % Bupivacaine solution was injected into the spinal canal. The spinal needle was removed and the patient was placed on his back for surgery.

After tracheal intubation and artificial respiration of the patient, general anesthesia was performed using muscle relaxants, followed by analgesics.

In all cases, the surgical operation was performed by one team, and postoperative care was carried out under the same conditions. After the surgery, parameters such as the intensity of pain syndrome, hospital stay duration were compared; postoperative activation time, initiation of per os nutrition after surgery, and stool excretion time were compared.

Postoperative urinary retention was diagnosed when it was impossible to urinate spontaneously in the presence of urge to urinate and a full bladder within 6–10 hours after surgery.

The development of postoperative atelectasis was suspected if the patient had the following symptoms: rapid shallow breathing, cyanosis, increasing hypotension, tachycardia, and mild cough. The diagnosis was confirmed based on physical examination and radiological changes on X-ray.

30 days after the surgery, the FI was calculated using the Edmonton questionnaire. This questionnaire has a good sequence of questions with high constructive validity. The interview explored the following nine domains: cognition, functional performance, general health, functional independence, social support, pharmacological status, nutritional status, mental status, and abstinence.

Depending on the answer to each question, points are awarded to the patient. Depending on the scores, the FI was categorized into the following degrees: ≤ 5 = no frailty; 5–7 = have an inclination; ≥ 7 – frailty is present.

The numerical indicators of the results obtained were systematized in an Excel table. Statistical analysis was performed using IBM SPSS 21 software. Descriptive statistical methods (mean, standard deviation, frequency, percentage, and minimum and maximum) were used

while evaluating the data obtained. The conformity of quantitative data to normal distribution was tested with the Kolmogorov–Smirnov test. The Mann-Whitney U test was used to compare two groups of non-normally distributed quantitative variables. Statistical significance was taken as $p < 0.05$.

RESULTS

The age of patients in the SA group was 69.9 ± 0.85 years, preoperative preparation lasted 8.7 ± 1.51 hours. These parameters were equal to 70.7 ± 2.29 years and 17.5 ± 7.26 hours in the GA group, respectively. Although preoperative preparation took longer in the general anesthesia group, the difference between the scores was not statistically significant. The height and weight of patients did not differ significantly ($p > 0.05$).

According to the ASA, the severity of anesthesia in patients was determined as 3.15 ± 0.09 in the SA group and 3 ± 0.2 in the GA group ($p > 0.05$). On the day of admission, the frailty index values according to the Edmonton scale were calculated as 8.08 ± 0.31 in the SA group and 7.77 ± 0.43 in the GA group ($p > 0.05$).

The duration of surgery was 62.7 ± 3.1 min in the SA group and 75.1 ± 8.48 min in the GA group. The difference between the duration of the surgery in both groups was not statistically significant ($p > 0.05$). The duration of anesthesia did not differ significantly between the groups (SA 74.6 ± 3.25 min; GA 77.7 ± 10.3 min).

The intensity of postoperative pain was compared between the groups on a scale of 0 to 10 (0 = no pain; 10 = worst pain). All patients in the GA group experienced postoperative pain, with an average intensity of 3.33 ± 0.38 points. Intense pain accompanied the need for the use of narcotic analgesics in patients (due to NSAIDs were ineffective). In the SA group, the pain intensity in patients was 2.08 ± 0.09 and was statistically significantly lower compared to the GA group ($p < 0.05$). Most patients in the SA group received NSAIDs for pain relief.

During the hospital stay, the following significant complications occurred in all patients included in the study: urinary retention – in 7 patients; lung atelectasis – in 4 patients; intestinal paresis – in 3 patients and wound suppuration in 6 patients. The distribution of patients into groups revealed interesting facts. In the SA group, urinary retention was registered in 9.2 % of patients. In the GA group, the complication observed with the highest percentage was lung atelectasis – 23.1 %. From all 4 cases, 3 cases were observed in the GA group and only 1 in the SA group. We thought, that the previous history of chronic obstructive disease in patient in SA group was the main cause for the developing lung atelectasis. The rates of these two complications were statistically significantly different between the groups ($p < 0.05$). Intestinal paresis was registered in 2 patients in the SA group and in 1 person in the GA group. Although wound suppuration was numerically greater in the SA group (5 patients), there were no difference between the groups in percent (table).

A comparative study of changes in the frailty index was performed on the day the patients were admitted to the hospital, 30 days later, and 1 year after surgery. In the 78 patients enrolled in the study, the frailty index on the day of admission was 8.03 ± 0.27. 30 days after surgery, it decreased to 6.86 ± 0.26 ($p < 0.01$). After 1 year it increased again and reached 7.09 ± 0.26.

Detailed analysis revealed a pattern between the change in the FI and the type of anesthesia. Thus, on the day of admission in the SA group, the FI in 39 patients (60 %) was ≥ 7; in 9 – (13.8 %) ≥ 9; in 8 (12.3 %) ≥ 11; and 9 (13.8 %) patients had the highest FI ≥ 12. 30 days after the surgery, a decrease in the FI values was noted. In particular, it should be noted that in 25 patients (38.5 %) the pain index decreased and was in the range of 5–7, which is estimated as a tendency to frailty. The number of elderly people with a FI from 7 to 9 decreased by almost 2 times till in 20 patients (30.8 %). In 6 out of 9 people with severe fragility (≥ 12), a decrease in the FI was observed, although the difference between the indices was not significant. Only in 3 elderly patients who underwent hernioplasty, a high FI was calculated 30 days after surgery.

In the GA group, on the day of admission, 6 patients (46.2 %) had a FI ≥ 7, 5 (38.5 %) had a FI ≥ 9, and 2 (15.4 %) had a FI ≥ 11. Thirty days after surgery, no

Table. The comparison of complications in patients of groups with different types of anesthesia

Complications	GA (*N* = 13)		SA (*N* = 65)		*p*
	Abs. number	%	Abs. number	%	
Urinary retention	1	7.7	6	9.2	< 0.05
Lung atelectasis	3	23.1	1	1.5	< 0.05
Intestinal paresis	1	7.7	2	3.1	< 0.05
Wound suppuration	1	7.7	5	7.7	> 0.05

changes were observed in patients with a FI ≥ 7. In 2 individuals with a FI of 9 and 1 individual with a FI of 11, there was a decrease in the index to a range of 5–7.

When analyzing the variation in the FI values by groups, the following correspondence was established. The use of spinal anesthesia in persons with mild frailty leads to a decrease in the index values in the immediate postoperative period due to earlier rehabilitation of patients. In persons with severe weakness, the values of the FI are not statistically significantly reduced. In patients treated with GA, 30 days after surgery, the general functional activity of persons with severe soreness returned to normal for the better, and the FI decreased. The Fig. 1. shows the dynamic change in FI values between groups.

FI measurements more recently have gained attention as a predictive metric for postoperative outcomes. Preoperative weakness is believed to be a strong predictor of postoperative morbidity among general surgery. Thus, Solano Q., et al. (2022) retrospectively reviewed the Michigan Surgery Quality Collaborative Hernia Registry (MSQC-HR) for adult patients who underwent ventral hernia repair and assessed patient frailty and primary outcome (30-day complication). The authors revealed that frailty was independently associated with increased odds of postoperative complications [7]. Our findings are in line with aforementioned conclusions and highlight the importance of preoperative frailty assessment for risk stratification. However, the study mentioned above, unlike ours, did not evaluate the effect of different methods of anesthesia. At the same time, the results of our work show that the type of anesthesia is important, so we recommend approaching risk assessments based on this factor as well.

The assessment of FI and its importance has been emphasized for other surgical patients. Shikhverdiev N. N., et al. (2019), having conducted an observation of 127 patients over 65 years of age who were treated at the Military Medical Academy named after Kirov S. M. (St. Petersburg), proved that the prognostic value of the FI, in addition to the generally accepted risk stratification scales, allows for a more accurate prediction of treatment outcomes in elderly and elderly cardiac surgical patients [13].

Several studies have evaluated postoperative complications of hernia repair in elderly patients. For instance, Zhuk S. A., Smotrin S. M. (2023), evaluating the effectiveness of different methods of inguinal hernioplasty in elderly patients (336 patients with inguinal hernias aged 60 to 75 years), concluded that the most frequent postoperative complications were inflammatory infiltrate in the area of the postoperative wound, wound suppuration, mesh endoprosthesis rejection, hematoma in the area of surgery, testicular edema, and hernia recurrence, which differs from our results. At the same time, the authors analyzed several methods, including the Lichtenstein method (used by us), but did not study the effect of anesthesia or the dynamics of the FI, which, in our opinion, is some limitation of this study [14].

Huerta S., et al. (2022) in their retrospective analysis of 109 veterans (age ≥ 80 years) who underwent elective hernia repair evaluated complications and their prognostic values. The characteristics of patients who received general (GA) and local (LA) anesthesia were also evaluated. According to the study results, renal disease [odds ratio (95 % confidence intervals) 4.1 (1.2–13.8)] and use of GA [5.0 (2.0–10.0)] were independent predictors of mortality. Cardiac disease and higher ASA remained more common in patients submitting to LA [2]. However, the authors did not use the FI for the analysis, even though the FI is an objective tool to assess multidimensional geriatric syndrome characterized by increased vulnerability to dis-

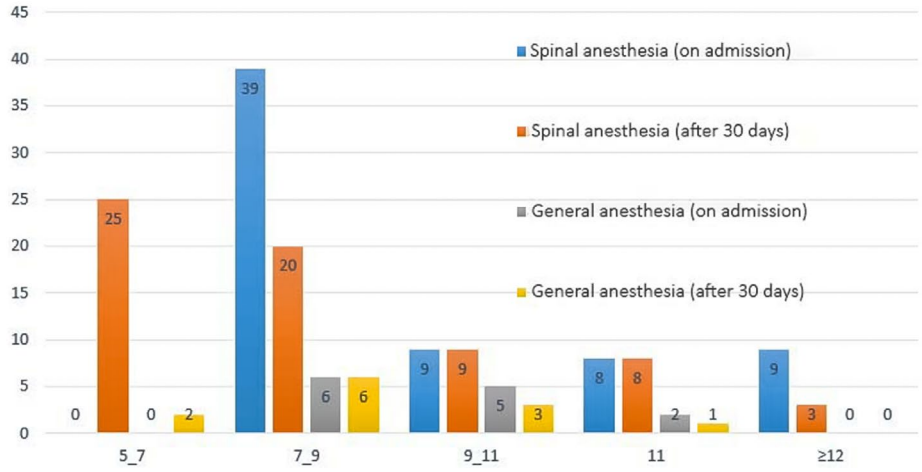


Figure. Dynamic change in FI in SA and GA groups.

ease. Therefore, we believe it is necessary to emphasize that the approach to managing patients should not be unilateral, but should include a comprehensive evaluation of both the FI and the type of anesthesia. In our work we considered both factors, which enabled us to state that they are interrelated and require the development of an approach aimed at reducing the risk of complications.

CONCLUSION

According to the results of our study, it can be noted that the frequency of complications after surgical treatment of inguinal hernia in elderly and senile patients remains high. Among the complications after spinal anesthesia, urinary retention predominates, while in patients with general anesthesia, pulmonary atelectasis comes to the forefront. The influence of the type of anesthesia on intestinal paresis and infection of the wound was not observed.

The use of spinal anesthesia for hernioplasty was accompanied by a decrease in the frailty index within 30 days after surgery in individuals with FI ≥ 7. In the GA group, decrease in the index within 30 days after surgery was observed in patients with FI ≥ 9.

References

1. Huerta S, Timmerman C, Argo M, Favela J, Pham T, Kukreja S, Yan J, Zhu H. Open, Laparoscopic, and Robotic Inguinal Hernia Repair: Outcomes and Predictors of Complications. J Surg Res. 2019 Sep;241:119–127. https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.03.046
2. Huerta S, Phung T, Tran N, Lanier H, Pham T. Predictors of long-term mortality in octogenarian veterans following inguinal hernia repair. Hernia. 2022 Feb;26(1):243–249. https://doi.org/10.1007/s10029-021-02525-2
3. Perez AJ, Campbell S. Inguinal Hernia Repair in Older Persons. J Am Med Dir Assoc. 2022 Apr;23(4):563–567. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2022.02.008
4. Smotryn SM, Zhuk SA, Novitskaya VS. Inguinal hernias in elderly patients. A new method of tension-free hernioplasty. Journal of the Grodno State Medical University. 2021;19(3):280–284. (In Russ.). https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-3-280-284
5. Khodakov V, Zabrodin V, Zabrodin Ye, Vasyova O. Inguinal hernia alloplastyc using meshy titanium endoprostheses. Ural Medical Journal. 2018;(7):93–101. (In Russ.)
6. Surek A, Gemici E, Ferahman S, Karli M, Bozkurt MA, Dural AC, et al. Emergency surgery of the abdominal wall hernias: risk factors that increase morbidity and mortality-a single-center experience. Hernia. 2021 Jun;25(3):679–688. https://doi.org/10.1007/s10029-020-02293-5
7. Solano QP, Howard R, Mullens CL, Ehlers AP, Delaney LD, Fry B, et al. The impact of frailty on ventral hernia repair outcomes in a statewide database. Surg Endosc. 2023 Jul;37(7):5603–5611. https://doi.org/10.1007/s00464-022-09626-8
8. Shehadeh AA, McLaren GW, Collins JT, Munene G, Sawyer RG, Shebrain SA. Frailty as a Predictor of Surgical Outcomes Following Femoral Hernia Repair. Am Surg. 2023 Jun;89(6):2254–2261. https://doi.org/10.1177/00031348221084085
9. Tan HL, Chia STX, Nadkarni NV, Ang SY, Seow DCC, Wong TH. Frailty and functional decline after emergency abdominal surgery in the elderly: a prospective cohort study. World J Emerg Surg. 2019 Dec 30;14:62. https://doi.org/10.1186/s13017-019-0280-z
10. Çinar F, Parlak G, Eti Aslan F. The effect of comorbidity on mortality in elderly patients undergoing emergency abdominal surgery: a systematic review and metaanalysis. Turk J Med Sci. 2021 Feb 26;51(1):61–67. https://doi.org/10.3906/sag-2001-27
11. Reese L, Wagner JC, Germer CT. Ältere PatientInnen in der Viszeralchirurgie [Older patients in abdominal surgery]. Chirurgie (Heidelb). 2023 Jan;94(1):3–9. German. https://doi.org/10.1007/s00104-022-01740-6
12. Cuijpers ACM, Coolsen MME, Schnabel RM, van Santen S, Olde Damink SWM, van de Poll MCG. Preoperative Risk Assessment: A Poor Predictor of Outcome in Critically ill Elderly with Sepsis After Abdominal Surgery. World J Surg. 2020 Dec;44(12):4060–4069. https://doi.org/10.1007/s00268-020-05742-5
13. Shikhverdiev NN., Ushakov DI., Peleshok AS., Krivopalov VA., Sizenko VV. New approaches to risk stratification in elderly patients with heart surgery. Clin Experiment Surg. Petrovsky J. 2019;7(1):27–27. (In Russ.). DOI: 10.24411/2308-1198-2019-11003.
14. Zhuk SA, Smotryn SM. The effectiveness of open surgical interventions for inguinal hernias in elderly patients. Journal of the Grodno State Medical University. 2023;21(2):167–171. https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-2-167-171

Information about author:

Bakhtiyar David Akhverdiev ✉ – Cand. Sci. (Medicine), Surgeon, Yevlakh Regional Central Hospital, Yevlakh, Republic of Azerbaijan
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1233-656X

Информация об авторе:

Ахвердиев Бахтияр Давид оглы ✉ – к.м.н., врач-хирург, Евлахская областная центральная больница, г. Евлах, Азербайджанская Республика
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1233-656X

Исследования и практика в медицине 2023. Т. 10, № 3. С. 86-96
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-8
https://elibrary.ru/HLGXND
3.1.13. Урология и андрология
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

BY 4.0

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ТАМБОВСКОЙ ОБЛАСТИ

П. Г. Березин[1]✉, В. В. Милованов[1], А. А. Иванников[1], В. А. Кулешов[2], К. М. Нюшко[3]

1. Тамбовский областной онкологический клинический диспансер, г. Тамбов, Российская Федерация
2. Городская больница им. С. С. Брюхоненко, г. Мичуринск, Российская Федерация
3. Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ berezinpetr@yandex.ru

Резюме

Лечение больных с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в клинической практике является жизненной необходимостью и сложной задачей, поскольку причины возникновения кастрационной резистентности до конца не изучены. Соблюдение режимов лечения в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями позволяет добиться увеличения как общей выживаемости, так и выживаемости без прогрессирования, а также снизить уровень смертности в этой категории пациентов. Назначение лечебных режимов 1-й линии стабилизирует заболевание у большинства больных раком поджелудочной железы; в некоторых случаях заболевание принимает агрессивный характер, появляются отдаленные метастазы, чаще всего – в костях, лимфатических узлах, а также во внутренних органах, что демонстрируют три приведенных в статье клинических наблюдения. Назначение энзалутамида (в 2-х случаях) и абиратерона ацетата (в 1-м случае) на стадии резистентности к кастрационной терапии позволило получить полный «ответ» со стороны висцеральных поражений, стабилизировать костные метастатические очаги и увеличить продолжительность жизни больных.

Ключевые слова:
метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, комбинированные режимы лечения, продолжительность жизни

Для цитирования: Березин П. Г., Милованов В. В., Иванников А. А., Кулешов В. А., Нюшко К. М. Клинические наблюдения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, проживающих в Тамбовской области. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(3): 86-96. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-8, EDN: HLGXND

Для корреспонденции: Березин Пётр Георгиевич – врач-онкоуролог ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация
Адрес: 392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Московская, д. 29В
E-mail: berezinpetr@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3229-6884, SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266, Scopus Author ID: 57208280280

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 10.06.2023; одобрена после рецензирования 21.08.2023; принята к публикации 28.08.2023.

© Березин П. Г., Милованов В. В., Иванников А. А., Кулешов В. А., Нюшко К. М., 2023

Research and Practical Medicine Journal. 2023. Vol. 10, No. 3. P. 86-96
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-8
https://elibrary.ru/HLGXND
Urology and andrology
CLINICAL CASE REPORTS

CLINICAL OBSERVATIONS OF PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER LIVING IN THE TAMBOV REGION

P. G. Berezin[1]✉, V. V. Milovanov[1], A. A. Ivannikov[1], V. A. Kuleshkov[2], K. M. Nyushko[3]

1. Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation
2. S. S. Bryukhonenko City Hospital, Michurinsk, Tambov Region, Russian Federation
3. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation

✉ berezinpetr@yandex.ru

Abstract

Treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in clinical practice is a vital necessity and a challenging task since the causes of castration resistance are not fully understood. Adherence to treatment regimens in accordance with the National Clinical Guidelines allows to achieve an increase in both overall survival and progression-free survival, as well as to reduce the mortality rate in this category of patients. Administration of 1st-line treatment regimens stabilizes the disease in the majority of pancreatic cancer patients; in some cases, the disease becomes aggressive, distant metastases appear, most often in bones, lymph nodes, and internal organs, as demonstrated by three clinical observations presented in this article. The administration of enzalutamide (in 2 cases) and abiraterone acetate (in 1 case) at the stage of resistance to castration therapy allowed to obtain a complete "response" from visceral lesions, stabilise bone metastatic foci and increase the life expectancy of patients.

Keywords:
metastatic castration-resistant prostate cancer, combined treatment regimens, life expectancy

For citation: Berezin P. G., Milovanov V. V., Ivannikov A. A., Kuleshkov V. A., Nyushko K. M. Clinical observations of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer living in the Tambov region. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(3): 86-96. (In Russ.).
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-8, EDN: HLGXND

For correspondence: Petr G. Berezin – MD, Oncourologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation
Address: 29B Moskovskaya str., Tambov, 392000, Russian Federation
E-mail: berezinpetr@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3229-6884, SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266, Scopus Author ID: 57208280280

Compliance with ethical standards: The ethical principles presented by the Helsinki Declaration of the World Medical Association (1964, ed. 2013) were observed in the work. Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 10.06.2023; approved after reviewing 21.08.2023; accepted for publication 28.08.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречаемых онкоурологических заболеваний у мужчин, как в Российской Федерации (РФ), так и в большинстве стран мира. Заболеваемость РПЖ возрастает, что связано с внедрением в клиническую практику методик раннего выявления этого заболевания и проведением скрининговых программ [1–3]. В 2019 г. в РФ было выявлено 44 706 новых случаев РПЖ, среди которых: локализованные (I–II) стадии выявлены в 59,7 % случаев, а местно-распространенные и метастатические (III–IV) – в 40,3 % соответственно. В Тамбовской области доли пациентов с локализованными и местно-распространенными и метастатическими стадиями заболевания составляют 51,2 и 48,8 % соответственно. Анализ статистики показывает, что у 40 % мужчин в возрасте от 60 до 70 лет и у 70 % старше 80 лет диагностируют РПЖ [4].

Прирост заболеваемости РПЖ в нашей стране за 10 лет (2009–2019) составил 49,6 %; смертность – 8,4 % соответственно; чаще мужчины умирают от опухолей нижних дыхательных путей (включая легкие) и желудка. В 2019 г. в РФ от РПЖ умерли 13 205 пациентов; стандартизованный показатель смертности составил 12,09 на 100 000 мужского населения [4].

Лечение этой категории больных определяет распространенность заболевания: при локализованных и местно-распространенных его формах удается добиться полного излечения; при распространении метастазов (прогрессирование заболевания) отмечают значительное число осложнений и смертельных исходов.

Основа системного лечения местно-распространенного и метастатического РПЖ – гормональная терапия, направленная на подавление синтеза андрогенов, позволяющая стабилизировать патологический процесс заболевания у 80 % пациентов [5, 6]. К сожалению, эффект гормонального лечения непродолжителен, и у большинства пациентов через 18–24 мес. заболевание прогрессирует; в течение 5 лет в 10–20 % случаев наступает кастрационно-резистентная стадия, что предполагает интенсификацию системного лечения, основной целью которого является улучшение качества жизни и увеличение общей выживаемости [7–9].

Приводим собственные клинические наблюдения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ).

Клиническое наблюдение № 1

Пациент А., 59 лет, впервые обратился за медицинской помощью в октябре 2018 г.

Обследован. Уровень простатспецифического антигена (ПСА) – 224,8 нг/мл. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза с контрастированием (тадобутрол) выявлена опухоль предстательной железы, занимающая обе доли, и прорастающая в окружающие ткани (рис. 1, А–Б; стрелки). Объем предстательной железы – 91 см^2. Множественное метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, диаметр которых варьирует от 0,5 до 2,1 см. Результаты гистологического исследования биопсийного материала – умеренно-дифференцированная аденокарцинома. При остеосцинтиграфии с радиофармпрепаратом «Пирфотех, ^{99m}Tc» (комплекс технеция-99m с дифосфатом натрия) выявлены метастазы в ThVII, ThIX позвонках, костях таза, суммарно – до 5 очагов (рис. 1, В; стрелки).

Диагноз: рак предстательной железы T4N1M1 (по классификации TNM[1]); 7 (4+3) (по классификации Глисона [Gleason D. F.][2]); G 3 (по классификации ISUP[3]).

Лечение. Учитывая множественность метастатического поражения (большая опухолевая нагрузка) больному назначена андрогенная депривационная терапия (АДТ): агонисты лютеинизирующего рилизинг-гормона в сочетании с антиандрогенным препаратом I поколения (бикалутамид 50 мг/сут. + диферелин 11,25 мг) и противоопухолевый препарат растительного происхождения из группы таксоидов (доцетаксел – 6 курсов внутривенно капельно по 75 мг/м^2 каждые 3 недели).

При контрольной МРТ через 6 мес. лечения зафиксирован выраженный клинический эффект в виде частичного «ответа»: уменьшение объема опухоли (стрелки) в 1,7 раза (52,8 см^2); также сократились размеры регионарных лимфатических узлов, пораженных метастазами (рис. 2, А–Б).

Продолжена АДТ в монорежиме.

В сентябре 2019 г. (через 11 мес. от начала лече-

[1] В настоящее время во всем мире актуально 8-е издание руководства по стадированию злокачественных новообразований Объединённого американского комитета по раку (American Joint Committee on Cancer – AJCC, 2017); в Национальных практических рекомендациях по диагностике и лечению РПЖ Т4 – опухоль распространяется на структуры малого таза, кроме семенных пузырьков (мышцы/стенки таза, мочевой пузырь, прямую кишку; N1 —метастазы в региональных лимфатических узлах; M1 – отдаленные метастазы).

[2] Шкала определяет клиническую агрессивность (злокачественность) опухоли простаты; во время гистологического исследования оценивают 10 образцов ткани железы (материал может быть операционным – удаленная опухоль, или биопсийным); каждый вариант строения мутировавшей клетки – степень (англ: grade) ее отличия от здоровой клетки; таких степеней 5 (от 1 до 5); первое число суммы в скобках – наиболее распространенный тип клеток, определяющий степень злокачественности, второй – следующий за ним по частоте; если бы у пациента А., 59 лет сумма по Глисону выглядела так – 7(3 + 4), то она была бы менее агрессивной.

[3] Шкала ISUP (англ.: international society of uropatologists) – международное общество уропатологов модифицировало классификацию Глисона (2014); в шкале предусмотрено 5 прогностических градирующих групп (grading group); G3 соответствует сумме, равной 7, по Глисону: в эту группу включены средне- и низкодифференцированные новообразования (прим.ред.).

ния) пациент начал жаловаться на боль в грудном отделе позвоночника. При проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (рис. 3 А–Б) с ^{18}F-ФДГ (внутривенно вводят фтордезоксиглюкозу, меченую короткоживущим изотопом фтора ^{18}F; прим. ред.) выявлено увеличение площади метастатического поражения (указано стрелкой) в Th_{IX} позвонке.

Учитывая прогрессирование заболевания (формирование мКРРПЖ) больному назначен гормональный препарат следующего поколения энзалутамид (отмечено стрелкой), эффективно снизивший уровень ПСА (рис. 4, А–Б).

Применение энзалутамида у пациента на стадии формирования мКРРПЖ позволило снизить уровень ПСА и стабилизировать заболевание на длительный период с сентября 2019 г. до марта 2021 г.

Клиническое наблюдение № 2

Пациент Б., 65 лет. В феврале 2016 г. впервые обратился за медицинской помощью в Германии.

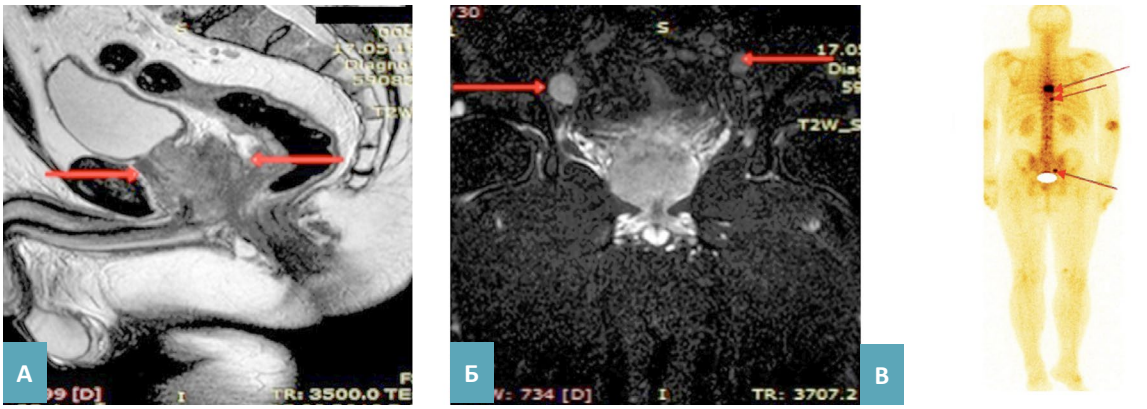


Рис. 1, А–В. Магнитно-резонансные томограммы с контрастом (А–Б) и остеосцинтиграмма (В) пациента А., 59 лет. А – малый таз, сагиттальная проекция, Б – аксиальная.

Fig. 1, A–C. Magnetic resonance tomograms with contrast (A–B) and osteoscintigram (C) of patient A., 59 years old. A – small pelvis: sagittal projection, B – axial.

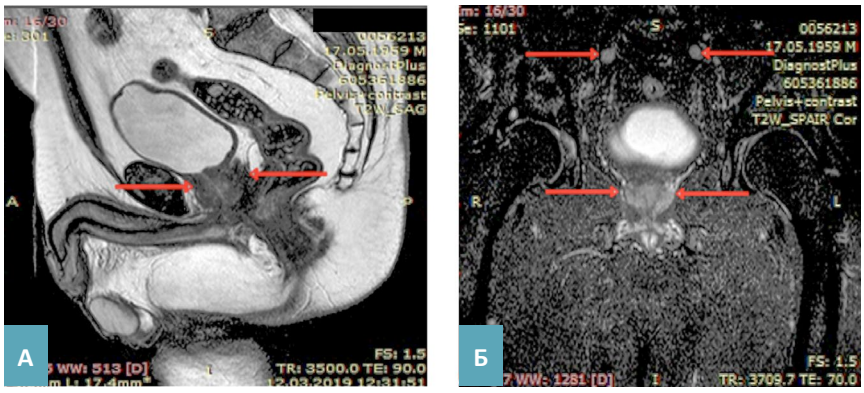


Рис. 2, А–Б. Магнитно-резонансные томограммы с контрастом больного А., 59 лет, через 6 мес. лечения.
А – малый таз, сагиттальная проекция, Б – аксиальная.

Fig. 2, A–B. Magnetic resonance tomograms with contrast of patient A., 59 years old, after 6 months of treatment. A – small pelvis: sagittal projection, B – axial.

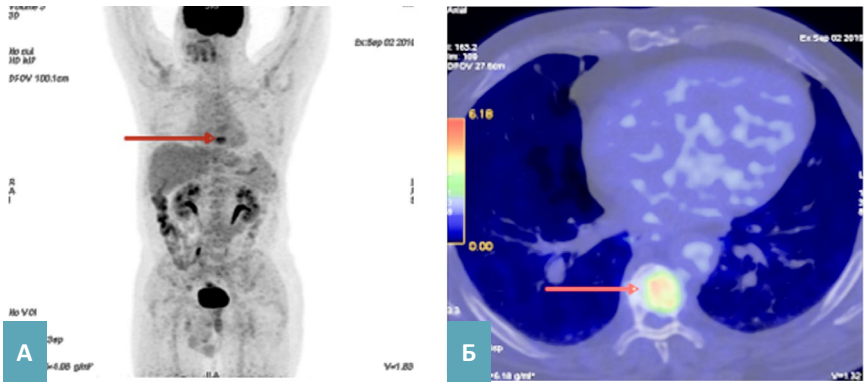


Рис. 3. Позитронно-эмиссионные томограммы больного А., 59 лет, с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой через 11 мес лечения. А – режим «все тело» в проекции максимальной интенсивности (Maximum Intensity Projection – MIP); Б – коронарный срез на уровне тела Th_{IX} позвонка.

Fig. 3. Positron emission tomograms of patient A., 59 years old, with ^{18}F -fluorodeoxyglucose after 11 months of treatment. A – whole-body mode in Maximum Intensity Projection (MIP); B – coronal slice at the level of the Th_{IX} vertebral body.

При обследовании: уровень ПСА 5,5 нг/мл. Гистологическое исследование биоптатов предстательной железы – аденокарцинома.

Диагноз: рак предстательной железы T2N0M0.

При остеосцинтиграфии с препаратом «Пирфотех, ^{99m}Tc» в режиме «все тело», гиперфиксации радиофармпрепарата не выявлено.

В марте 2016 г. в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, выполнена радикальная простатэктомия с расширенной лимфаденэктомией.

Гистологическое и имуногистохимическое исследование операционного биоптата: ацинарный рак предстательной железы с примесью протоковых структур; в 4 из 16 исследованных лимфатических узлов – метастазы рака аналогичного строения.

Диагноз: рак предстательной железы T2N1M0 (по классификации TNM); 9 (4 + 5) (по классификации Глисона); G 5 (по классификации ISUP).

Лечение. Учитывая высокий уровень риска по классификации ISUP (G 5), в июне–июле 2016 г. проведен курс адъювантной лучевой терапии: 67 Гр на ложе предстательной железы и 44 Гр на область регионарных лимфатических узлов в сочетании с АДТ (аналог гонадотропин-рилизинг гормона – гозерелин).

При остеосцинтиграфии скелета в марте 2017 г. выявлено метастатическое поражение VIII ребра слева; в связи с прогрессированием заболевания получал бифосфонат – ингибитор костной резорбции (золедроновая кислота по 4 мг 1 раз в месяц) в сочетании с аналогами (агонистами) лютеинизирующего гормона – рилизинг гормона (аЛГРГ). Эта схема лечения обеспечивала стабилизацию патологического процесса в течение 24 мес. со снизившимся до 0,02 нг/мл уровнем ПСА.

В апреле 2019 г. при ПЭТ, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ ^{68}GA-PSMA[4]) выявлено повторное прогрессирование в области метастатического поражения VIII ребра слева: в области метастатического поражения позитивный участок смешанной перестройки (рис. 5, А–Б) с выраженным мягкотканым компонентом размерами 33 × 14 мм (указан стрелкой). Стандартизированный уровень захвата (англ.: SUV – Standard Uptake Value) = 23,37 (эта безразмерная величина представляет отношение удельной радиоактивности в исследуемой зоне к величине введенной радиоактивности на массу тела; прим ред.)

[4] ^{68}GA-PSMA — простатический специфический мембранный антиген (англ.: prostat-specific membrane antigen PSMA), меченый радиоактивным изотопом галлия-68; прим.ред.)

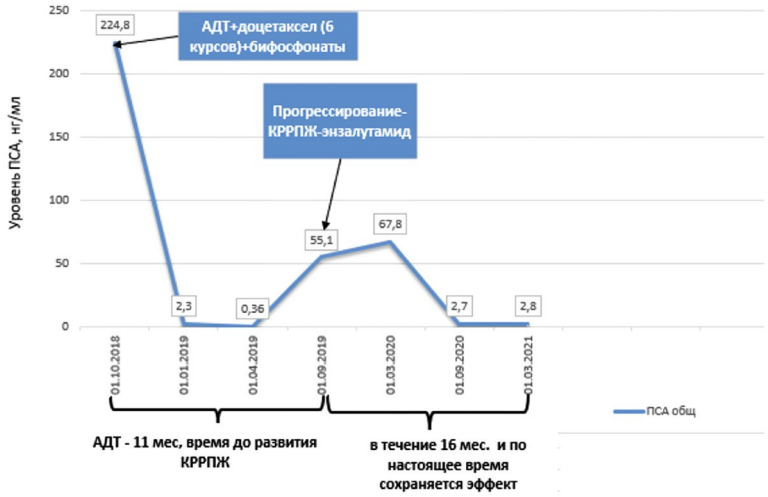


Рис. 4. Динамика уровня простатспецифического антигена пациента А., 59 лет, страдающего раком предстательной железы.

Fig. 4. Dynamics of prostate-specific antigen level in patient A., 59 years old, with prostate cancer.

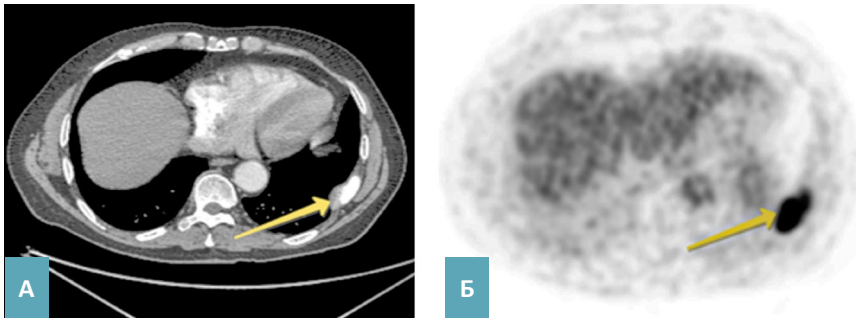


Рис. 5. Томограммы пациента Б., 65 лет, в аксиальной проекции (срез на уровне VIII ребра): А – нативная компьютерная, Б – позитронно-эмиссионная с ^{68}Ga- PSMA.

Fig. 5. Tomograms of patient B., 65 years old, in axial projection (slice at the level of the VIII rib): A – native computed tomograms, B – combined computed tomogram with positron emission tomography with ^{68}Ga- PSMA.

Назначена стереотаксическая лучевая терапия на область поражения в дозе 35 Гр на фоне продолжающегося приема аЛГРГ.

В мае 2020 г. начался рост уровня ПСА с 1,28 нг/мл, который к июню вырос более, чем на 50 % – до 7,8 нг/мл (анализы проводили трижды через неделю). Появились новые метастатические очаги в телах ThV, ThVI, в боковой массе крестца слева на уровне SI (рис. 6, А–В); увеличился мягкотканый компонент в метастатическом очаге в VIII ребре слева; уровень тестостерона – 0,5 нмоль/л.

Диагностирована стадия резистентности к кастрационной терапии. В Санкт-Петербурге начато лечение: системная радиотерапия хлоридом стронция-89 (^{89}Sr) в средней терапевтической дозе 150 МБк (миллибеккерель) в сочетании с энзалутамидом. Результаты через 10 мес. лечения (апрель 2021 г.) представлены на рис. 7 А–В: стабилизация патологического процесса во всех метастатических очагах (отмечены стрелкой), особенно мягкотканого компонента.

Таким образом, смешанный вариант гистологического строения РПЖ (аденокарцинома + протоковый рак) и высокий риск прогрессирования (G 5 по классификации ISUP), несмотря на радикально проведенное лечение (радикальная простатэктомия с лимфаденэктомией + лучевая терапия по радикальной схеме) привел к прогрессированию патологического процессе и развитию мКРРПЖ. В свою очередь, применение схемы, включающей АДТ (энзалутамид), лучевую и радионуклидную терапию обеспечила 5-летнюю выживаемость данного пациента.

Клиническое наблюдение № 3

Пациент В., 69 лет. В мае 2016 г. впервые обратился за медицинской помощью.

Обследован. При ректальном исследовании: опухоль занимает обе доли железы, захватывает капсулу и парапростатическую клетчатку.

Уровень ПСА – 30,1 нг/мл. Рентгенография органов грудной клетки: патологических изменений не выявлено. Гистологическое исследование биоптатов предстательной железы – выскодифференцированная аденокарцинома.

При остеосцинтиграфии с препаратом «Пирфотех, ^{99m}Tc» в режиме «все тело», гиперфиксации радиофармпрепарата не выявлено (июнь 2016 г.).

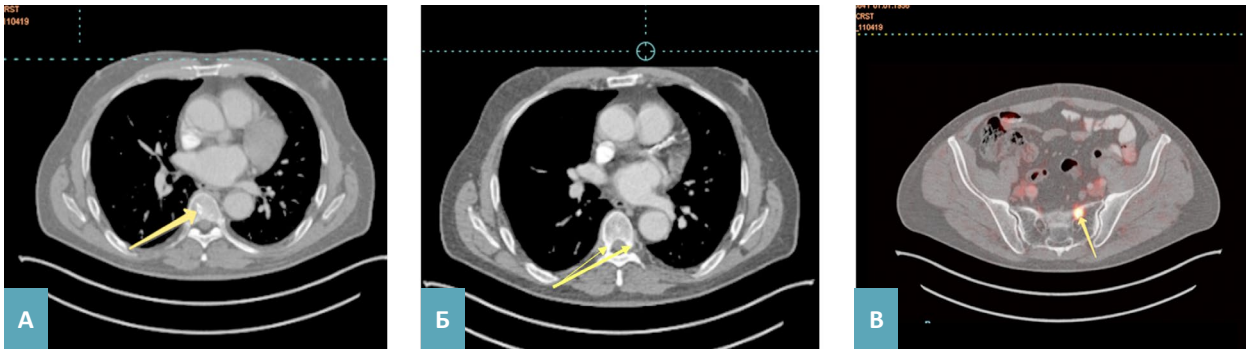


Рис. 6. Томограммы пациента Б., 65 лет, в аксиальной проекции, (А, Б – срезы на уровнях тел Th_V, Th_{VI}; В – срез крестца на уровне S_I): А, Б – нативные компьютерные, В – совмещенная компьютерная с позитронно-эмиссионной.

Fig. 6. Tomograms of patient B., 65 years old, in axial projection, (A, B – slices at the levels of Th_V, Th_{VI}; B – sacrum slice at S_I level). A, B – native computed tomograms, C – combined computed tomogram with positron emission tomography.

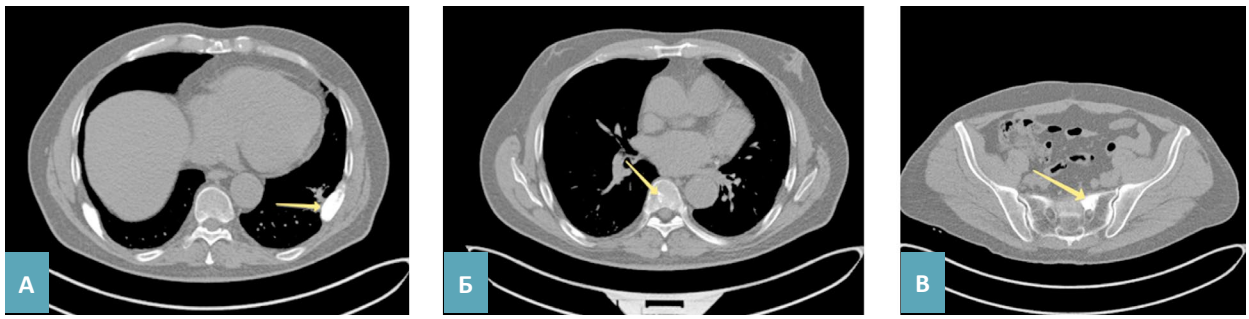


Рис. 7, А–В. Компьютерные нативные томограммы с ^{18}F-ПСМА-1007 пациента Б., 65 лет, в аксиальной проекции, (А, Б – срезы на уровнях тел Th_V, Th_{VI}; В – срез крестца на уровне S_I).

Fig. 7, A–B. Computed native tomograms with ^{18}F-PSMA-1007 of patient B., 65 years old, in axial projection, (A, B – slices at the levels of Th_V, Th_{VI}; B – sacrum slice at S_I level).

Диагноз: рак предстательной железы T3a[5]N0M0 (по классификации TNM); 6 (3 + 35) (по классификации Глисона); G 1 (по классификации ISUP).

Лечение: АДТ (аЛГРГ) + лучевая терапия в дозе 70 Гр на опухоль предстательной железы. Через 6 мес. (октябрь 2016 г.) уровень ПСА снизился до 1,59 нг/мл. При контрольной МРТ с контрастированием результаты лечения также расценены как стабилизация процесса: опухоль локализована в предстательной железе (стрелки), капсула не поражена (рис. 8).

При контрольном обследовании в феврале 2020 г. (через 36 мес. от начала лечения) выявлены признаки прогрессирования патологического процесса. КТ грудного отдела позвоночника (рис. 9, А): множественное метастатическое поражение тел позвонков (стрелки); остеосцинтиграфия с препаратом «Пирфотех, ^{99m}Tc» в режиме «все тело» – множественное метастатическое поражение (рис. 9, Б).

[5] T3a – новообразование распространилось за пределы капсулы, но нет поражения семенных пузырьков (прим. ред.)

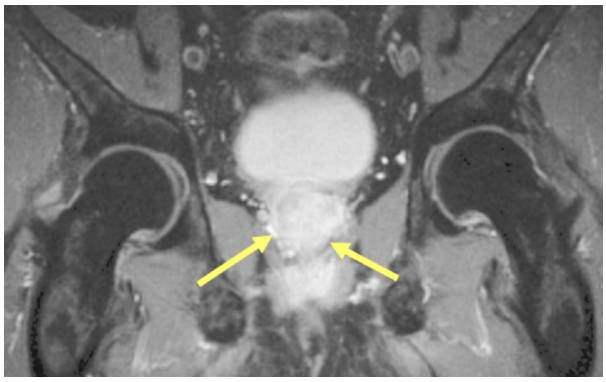


Рис. 8. Магнитно-резонансная томограмма малого таза пациента В., 69 лет, через 6 мес. от начала лечения.

Fig. 8. Magnetic resonance imaging of the pelvis of 69 years old patient B. 6 months after the beginning of the treatment.

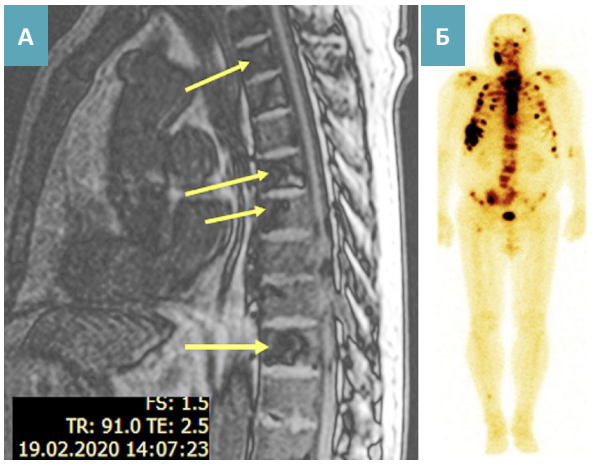


Рис. 9, А–Б. Результаты обследования пациента В., 69 лет, через 36 мес. от начала лечения. А – компьютерная томограмма грудного отдела позвоночника (сагиттальный срез); Б – остеосцинтиграмма в режиме «все тело».

Fig. 9, A–B. Examination results of 69 years old patient B. 36 months after the start of treatment. A – computed tomography of the thoracic spine (sagittal slice); B – osteoscintigram in the "whole body" mode.

Также зафиксировано резкое повышение (более чем на 100 % в течение одной недели) уровня ПСА: анализ от 21.02.20 – 158,9 нг/мл, от 28.02.20 – 482,1 нг/мл соответственно. Уровень тестостерона – 2,5 нмоль/л.

Лечение. В связи с прогрессированием заболевания к АДТ (аЛГРГ) добавлен доцетаксел в сопровождении остеомодифицирующих препаратов.

После 6 курсов доцетаксела в августе 2020 г. пациент начал жаловаться боль в правой половине грудной клетки, выраженную одышку. При обследовании уровень ПСА вырос до 844 нг/мл; уровень тестостерона – 0,8 нмоль/л (23,04 нг/дл). Проведена ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ: метастатическое поражение висцеральной плевры правого легкого с развитием гидроторакса (рис. 10, А).

Цитологический анализ пунктата из правой плевральной полости – метастаз аденокарциноидного рака.

Учитывая прогрессирование патологического процесса (наступление кастрационно-резистентной стадии) назначена новая схема лечения: к АДТ (аЛГРГ) добавлены абиратерон (стероид – селективный ингибитор биосинтеза андрогенов) и преднизолон.

В мае 2021 г., после 8 курсов абиратерона: уровни ПСА и тестостерона снизились до 62,3 нг/мл и 0,6 нмоль/л (18 нг/дл) соответственно. Болевой синдром купирован, мочеиспускание свободное. При контрольной ПЭТ/КТ (в стандартном режиме) жидкости в плевральной полости нет (рис. 10, Б); в предстательной железе очаги фиксации радиофармпрепарата отсутствуют; метастатические очаги в костях стабилизированы.

Приведенный клинический случай показывает, что как 1-я линия терапии сочетание гормонов и облучения позволило получить длительный период (36 мес. – 3 года) без прогрессирования заболевания. При активации процесса (метастазы в кости) комбинация АДТ (аЛГРГ) с доцетакселом за 6 курсов не обеспечила стабилизации заболевания, так как не был достигнут необходимый уровень кастрационной терапии по значению тестостерона (менее 20 нг/дл). Применение антиандрогенного препарата нового поколения (абиратерон) позволило получить полный «ответ»: исчезновение гидроторакса и стабилизация костных метастатических очагов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные клинические наблюдения показывают разнообразие причин возникновения мКРРПЖ

и эффективность комбинированных режимов лечения. Основной задачей лечения этой группы пациентов как в метастатической, так и неметастатической стадии заболевания является увеличение продолжительности жизни и снижение риска смерти. Очень важным является выбор первичного лечения, назначаемого сразу после установления диагноза и стадия заболевания. Соблюдение стандартов лечения РПЖ увеличивает время до прогрессирования заболевания и продолжительность жизни пациентов.

Более 15 лет доцетаксел используют в качестве 1-й и последующих линий лечения при мКРРПЖ. В исследовании GETUG-15 (Genitourinary Tumor Group) изучали пользу от раннего назначения доцетаксела (9 циклов) в дополнение к АДТ; при медиане наблюдения, равной 82,9 мес., доцетаксел значимо увеличивал общую выживаемость (46,5 против 60,9 соответственно). Эффективность 6 курсов доцетаксела в комбинации с АДТ у больных метастатическим гормоно-чувствительным РПЖ доказана в исследовании CHAARTED (Chemo-hormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer). Конечной точкой исследования считали общую выживаемость. При медиане наблюдения, равной 53,7 мес., этот показатель был намного выше при назначении доцетаксела (47,2 против 57,6 мес.), причем комбинированный режим преимущественно увеличивал общую выживаемость у пациентов с большим объемом опухолевого процесса [10]. Результаты исследования STAMPEDE (Systemic Therapy in Advanced and Metastatic Prostate Cancer Evaluation of Drug Efficacy) показали преимущество комбинации АДТ и доцетаксела при лечении пациентов как с метастатическим, так и с неметастатическим РПЖ из группы высокого риска прогрессирования [11].

Энзалутамид – препарат с гормональным механизмом действия – ингибитор передачи сигналов с андрогеновых рецепторов показал высокую эффективность в лечении мКРРПЖ. В III фазе исследования PREVAIL (изучение первичных исходов в зависимости от локализации и распространенности исходного заболевания у пациентов с мКРРПЖ, получавших энзалутамид и химиотерапию) этот препарат увеличил общую выживаемость на 4 мес. по сравнению с группой плацебо (35,3 против 31,3 мес. соответственно), а также снизил риск летального исхода на 23 % [12].

Абиратерона ацетат – блокатор фермента 17-альфа-гидроксилазы (кодируемой геном *CYP17A1*) рекомендован для терапии 1-й линии пациентов с мКРРПЖ. В 2019 г. на конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO) были доложены результаты лечения пациентов с мКРРПЖ абиратероном. В 2 исследованиях LATITUDE (Abiraterone и Prednisone в лечении мКРРПЖ) и STAMPEDE было показано преимущество комбинации абиратерона с АДТ: при медиане наблюдения, равной 51,8 мес., в первом из них общая выживаемость была выше 16,8 мес. (53,3 против 36,5 мес., соответственно). Во втором этот показатель также был выше при применении абиратерона, как при большом, так и при малом объеме опухоли [13].

Тропные к костной ткани препараты изучали в клинических исследованиях как средство купирования боли при метастазах в кости. В III фазе исследования ALSYMCA (Alpharadin in symptomatic prostate cancer) применяли радия хлорид (^{223}Ra) в лечении больных

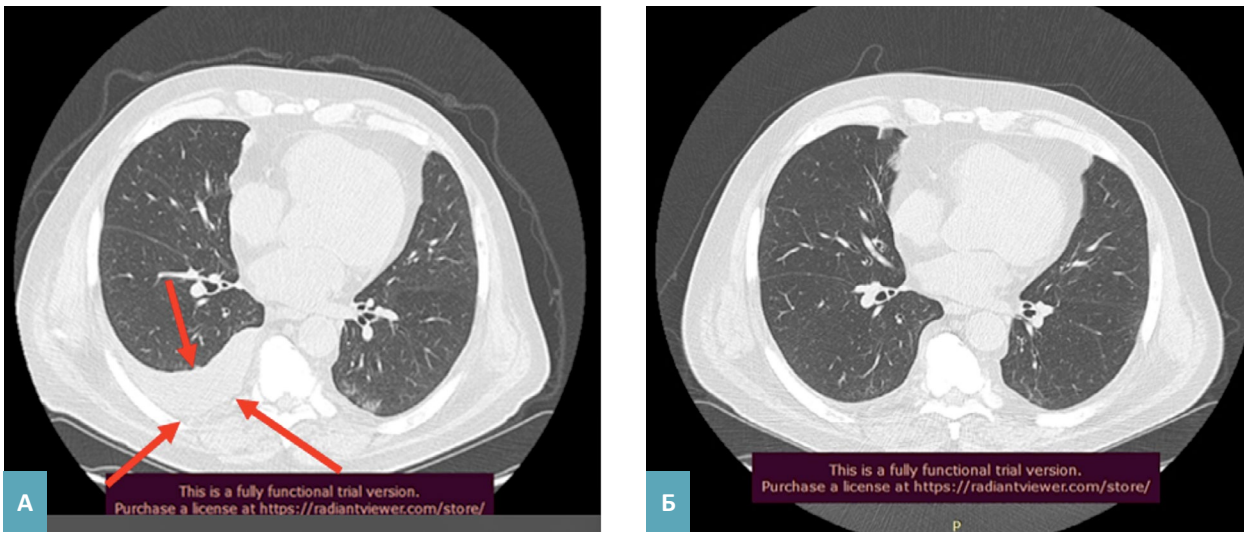


Рис. 10. Компьютерные нативные томограммы грудной клетки пациента В., 69 лет в аксиальной проекции. А – до лечения; Б – после.

Fig. 10. Computerized native tomograms of the chest of 69 years old patient B. in axial projection. A – before treatment; B – after.

с мКРРПЖ и костными метастазами; общая выживаемость была на 3,6 мес. больше в группе, получавших радионуклидную терапию (14,9 против 11,3 мес., соответственно [14].

Одной из причин наступления стадии мКРРПЖ может быть лимфогенное прогрессирование после проведенного радикального лечения, связанного с развитием олигометастатического процесса в лимфатических узлах; при этом повышение уровня онкомаркеров фиксируют в 27–53 % случаев. Хирургическое лечение (лимфаденэктомия) в этих случаях позволяет увеличить время проведения гормональной терапии, а иногда и полностью от нее отказаться. В 2016 г. были опубликованы данные исследования 3 отечественных центров (Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» и ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения РФ): было показано, что спасительная лимфаденэктомия может быть эффективным методом лечения, увеличивающим период до назначения гормональной терапии; в 13 из 57 (22,8 %) случаев удалось добиться стабилизации заболевания длительностью 12 мес. без применения дополнительных лечебных методик [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные клинические наблюдения демонстрируют различные причины возникновения мКРРПЖ. Применение комбинированных режимов лечения позволяют добиться стабилизации процесса у большинства больных и полного ответа у части пациентов, что в конечном итоге увеличивает продолжительность их жизни.

Список источников

1. Костин А. А., Кульченко Н. Г., Толкачев А. О. Прогнозирование развития рака предстательной железы. Мультидисциплинарный подход. Вестник медицинского института “РЕАВИЗ”: реабилитация, врач и здоровье. 2017;1(25):60–67.
2. Костин А. А., Кульченко Н. Г., Толкачев А. О. Рак предстательной железы. Принципы ранней диагностики. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2016;4:68–76.
3. Состояние онкологической помощи населения России в 2019 году. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадова А. О. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020, 236 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf. Дата обращения: 10.05.2023.
4. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петрова. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020, 252 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf. Дата обращения: 10.05.2023.
5. Клинические рекомендации по раку предстательной железы. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021, 136 с. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rpzh.pdf. Дата обращения: 10.05.2023.
6. Алексеев Б. Я., Нюшко К. М. Интермиттирующая гормональная терапия у больных раком предстательной железы. Онкоурология. 2011;7(4):12–15. https://doi.org/10.17650/1726-9776-2011-7-4-12-15
7. Павлов А. Ю., Гафанов Р. А., Цыбульский А. Д., Фастовец С. В., Кравцов И. Б. Современная стратегия лекарственной терапии метастатического и кастрационно-резистентного рака предстательной железы. РМЖ. 2016;8:476–479.
8. Матвеев В. Б., Халмурзаев О. А., Евсюкова О. И. Международный опыт применения олапариба при метастатичском кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Онкоурология. 2020;16(4):197–206. https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-197-206
9. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract. 2011 Nov;65(11):1180–1192. https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x
10. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, Shevrin DH, Dreicer R, Hussain M, Eisenberger M, Kohli M, Plimack ER, Vogelzang NJ, Picus J, Cooney MM, Garcia JA, DiPaola RS, Sweeney CJ. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. J Clin Oncol. 2018 Apr 10;36(11):1080–1087. https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.3657
11. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al.; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet. 2016 Mar 19;387(10024):1163–1177. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01037-5
12. Tombal B. Enzalutamide in men with chemotherapy neive metastatic castration- resisant prostatcancer (mCRPC): Final overall survival analysis at the fase 3 PREVAIL Study 2015. Presented at the 2015 EAU Congress, Madrid, Spein; 28 April 2015.

13. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 May;20(5):686–700. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30082-8
14. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. Lancet Oncol. 2014 Nov;15(12):1397–406. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70474-7
15. Алексеев Б. Я., Нюшко К. М., Рева С. А., Носов А. К., Прохоров Д. Г., Андабеков Т. Т., и др. Спасительная лимфаденэктомия у больных с лимфогенным прогрессированием рака предстательной железы после проведенного радикального лечения: результаты многоцентрового исследования. Онкоурология. 2016;12(4):70–80. https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-4-70-80

References

1. Kostin AA, Kulchenko NG, Tolkachev AO. Forecasting the development of cancer of prostate. Multidisciplinary approach. Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health). 2017;1(25):60 –67. (In Russ.).
2. Kostin AA, Kulchenko NG, Tolkachev AO. Prostate cancer. Principles of early diagnosis. RUDN Journal of Medicine. 2016;4:68–76. (In Russ.).
3. The state of oncological care of the Russian population in 2019. Edited by Kaprin AD, Starinsky V.V, Shakhzadova A.O. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, 2020, 236 p. (In Russ.). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf. Accessed: 10.05.2023.
4. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020, 252 p. (In Russ.). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf. Accessed: 10.05.2023.
5. Clinical recommendations for prostate cancer. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation. 2021, 136 p. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rpzh.pdf. Accessed: 10.05.2023.
6. Alekseyev BY, Nyushko KM. Intermittent hormone therapy in patients with prostate cancer. Cancer Urology. 2011;7(4):12 – 15. (In Russ.). https://doi.org/10.17650/1726-9776-2011-7-4-12-15
7. Pavlov AYu, Agafonov RA, Tsybulsky AD, Fastovets SV, Kravtsov IB. Modern strategy of drug therapy of metastatic and castration-resistant prostate cancer. RMJ (Russian Medical Journal). 2016;8:476–479. (In Russ.).
8. Matveev VB, Khalmurzaev OA, Evsyukova OI. International experience of using olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer: literature review. Cancer Urology. 2020;16(4):197–206. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-197-206
9. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract. 2011 Nov;65(11):1180–1192. https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x
10. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, Shevrin DH, Dreicer R, Hussain M, Eisenberger M, Kohli M, Plimack ER, Vogelzang NJ, Picus J, Cooney MM, Garcia JA, DiPaola RS, Sweeney CJ. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. J Clin Oncol. 2018 Apr 10;36(11):1080–1087. https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.3657
11. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al.; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet. 2016 Mar 19;387(10024):1163–1177. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01037-5
12. Tombal B. Enzalutamide in men with chemotherapy neive metastatic castration- resisant prostatcancer (mCRPC): Final overall survival analysis at the fase 3 PREVAIL Study 2015. Presented at the 2015 EAU Congress, Madrid, Spein; 28 April 2015.
13. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 May;20(5):686–700. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30082-8
14. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. Lancet Oncol. 2014 Nov;15(12):1397–406. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70474-7
15. Alekseev BY, Nyushko KM, Reva SA, Nosov AK, Prokhorov DG, Andabekov TT, et al. Salvage lymphadenectomy in patients with lymphogenic prostate cancer progression after radical treatment: results of a multicenter study. Cancer Urology. 2016;12(4):70–80. (In Russ.). https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-4-70-80

Информация об авторах:

Березин Пётр Георгиевич ✉ – врач-онкоуролог ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3229-6884, SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266, Scopus Author ID: 57208280280

Милованов Владимир Васильевич – главный врач ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация
SPIN: 5970-7170, AuthorID: 934565, Scopus Author ID: 56235806200

Иванников Андрей Андреевич – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация

Кулешов Владимир Алексеевич – главный врач ТОГБУЗ «Городская больница им. С. С. Брюхоненко», г. Мичуринск, Тамбовская область, Российская Федерация

Нюшко Кирилл Михайлович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела онкоурологии Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4171-6211, SPIN: 7162-5527, AuthorID: 651466, Scopus Author ID: 56901354500

Information about authors:

Petr G. Berezin ✉ – MD, Oncourologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3229-6884, SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266, Scopus Author ID: 57208280280

Vladimir V. Milovanov – Chief Physician, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation
SPIN: 5970-7170, AuthorID: 934565, Scopus Author ID: 56235806200

Andrei A. Ivannikov – Chief Substitute of Medical Office, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation

Vladimir A. Kuleshov – Chief Physician of S. S. Bryukhonenko City Hospital, Michurinsk, Tambov Region, Russian Federation

Kirill M. Nyushko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Leading Researcher at the Department of Oncourology, Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4171-6211, SPIN: 7162-5527, AuthorID: 651466, Scopus Author ID: 56901354500

Вклад авторов:

Березин П. Г. – концепция исследования, написание исходного текста статьи, анализ данных, итоговые выводы;
Милованов В. В. – анализ результатов исследования;
Иванников А. А. – помощь в организации диагностических исследований с целью оценки результатов;
Кулешов В. А. – помощь в организации диагностических исследований и итоговых выводов;
Нюшко К. М. – научное руководство, участие в редактировании статьи.

Contribution of the authors:

Berezin P. G. – research concept, article writing, data analysis, final conclusions;
Milovanov V. V. – analysis of research results;
Ivannikov A. A. – assistance in the organization of diagnostic and final conclusions;
Kuleshov V. A. – assistance in the organization of diagnostic and final conclusions;
Nyushko K. M. – scientific editing, scientific guidance, participation in the article editing.

Исследования и практика в медицине 2023. Т. 10, № 3. С. 97-103
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-9
https://elibrary.ru/OSLOPM
CC BY 4.0

3.1.13. Урология и андрология

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

«ЗАБЫТЫЕ» ИНКРУСТИРОВАННЫЕ МОЧЕТОЧНИКОВЫЕ СТЕНТЫ

Р. С. Францев[1,2]✉, А. В. Кучук[3]

1. Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ставрополь, Российская Федерация
2. Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Ставрополь, Российская Федерация
3. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

✉ francuz26@mail.ru

Резюме

В статье представлено редкое клиническое наблюдение пациентки С., 50 лет, длительное время страдающей мочекаменной болезнью, поступившей в урологическое отделение стационара с клинической картиной почечной колики слева, обострения хронического пиелонефрита. Из анамнеза: в 2021 г. по показаниям было проведено внутренне стентирование обоих мочеточников. Несмотря на подробные рекомендации при выписке, пациентка до 2023 г. не обращалась к врачам и не принимала никаких лекарственных средств. Обследование показало, что причиной обострения хронического пиелонефрита и нарушения оттока мочи являются инкрустированные («забытые») стенты в обоих мочеточниках, в левом из которых расположен конкремент, препятствующий оттоку мочи. Проведена уретероскопия справа, экстракция фрагментов стента; уретероскопия слева, контактная литотрипсия, а также удаление инкрустированного стента мочеточника; пассаж мочи и самостоятельное мочеиспускание были восстановлены. Несмотря на технические трудности во время оперативного вмешательства, послеоперационный период протекал без осложнений.

Ключевые слова:
внутреннее стентирование мочеточника, инкрустирование стента, мочекаменная болезнь, уретероскопия, хронический пиелонефрит

Для цитирования: Францев Р. С., Кучук А. В. «Забытые» инкрустированные мочеточниковые стенты. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(3): 97-103.
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-9, EDN: OSLOPM

Для корреспонденции: Францев Роман Сергеевич – к.м.н., врач-уролог, доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь, Российская Федерация; врач-уролог ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Ставрополь, Российская Федерация
Адрес: 355017, Российская Федерация, г. Ставрополь, ул. Тухачевского, д. 17
E-mail: francuz26@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0000-8893-7938, SPIN: 9050-5976, AuthorID: 844410

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь (протокол №101 от 30.06.2021). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 13.06.2023; одобрена после рецензирования 31.07.2023; принята к публикации 28.08.2023.

© Францев Р. С., Кучук А. В., 2023

Research and Practical Medicine Journal. 2023. Vol. 10, No. 3. P. 97-103
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-9
https://elibrary.ru/OSLOPM
Urology and andrology
CLINICAL CASE REPORT

"FORGOTTEN" ENCRUSTED URETERAL STENTS

R. S. Frantsev[1,2]✉, A. V. Kuchuk[3]

1. Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Stavropol, Russian Federation
2. City Clinical Hospital of Emergency Care, Stavropol, Russian Federation
3. Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

✉ francuz26@mail.ru

Abstract

The article presents a rare clinical observation of patient S., 50 years old, a long-term sufferer of urolithiasis, who was admitted to the urological department of the hospital with a clinical picture of renal colic on the left side, exacerbation of chronic pyelonephritis. From the anamnesis: in 2021, internal stenting of both ureters was performed as indicated. Despite detailed recommendations at discharge, the patient did not consult doctors or take any medications until 2023. The examination revealed that the cause of exacerbation of chronic pyelonephritis and impaired urine outflow were encrusted ("forgotten") stents in both ureters, in the left of which there was a concrement obstructing urine outflow. Ureteroscopy on the right side, stent fragments extraction; ureteroscopy on the left side, contact lithotripsy, removal of the encrusted ureteral stent; urinary passage and independent urination were restored. Despite technical difficulties during the surgical intervention, the postoperative period proceeded without complications.

Keywords:
internal ureteral stenting, stent encrustation, urolithiasis, ureteroscopy, chronic pyelonephritis

For citation: Frantsev R. S., Kuchuk A. V. «Forgotten» encrusted ureteral stents. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(3): 97-103. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-9, EDN: OSLOPM

For correspondence: Roman S. Frantsev – Cand. Sci. (Medicine), urologist, Associate Professor at the Department of Urology of the Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Stavropol, Russian Federation; urologist, City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Stavropol, Russian Federation
Address: 17 Tukhachevskogo str., Stavropol, 355017, Russian Federation
E-mail: francuz26@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0000-8893-7938, SPIN: 9050-5976, AuthorID: 844410

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the local Ethics Committee of Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Stavropol (Protocol No. 101 of 30.06.2021). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 13.06.2023; approved after reviewing 31.07.2023; accepted for publication 28.08.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Мочекаменная болезнь (МКБ) – значимая проблема здравоохранения во всем мире; ее распространенность колеблется в разных странах от 4 до 20 % [1–4]. И само заболевание, и его осложнения имеют разнообразные клинические проявления различной степени выраженности (болевой синдром, лейкоцитурия, нарушения уродинамики, инфекция мочевыводящих путей, хроническая болезнь почек и др.) [5, 6].

В последние несколько десятилетий в урологической практике для восстановления пассажа мочи одновременно с антимикробной терапией активно применяют мочеточниковые стенты; по мере совершенствования технологий показания к их применению расширяются [7].

Абсолютными показаниями к внутреннему стентированию являются: обструкция, сопровождающая пиелонефрит; двусторонняя обструкция мочеточников; обструкция единственной функционирующей почки; повреждения мочеточника. Относительные показания: выраженный болевой синдром, связанный с обструкцией мочеточника; сдавление мочеточника маткой во время беременности; высокая вероятность обструкции мочеточника после ударно-волновой литотрипсии. В ряде случаев внутреннее стентирование мочеточника завершает уретероскопию: при резидуальных фрагментах конкрементов; при выраженном отеке слизистой оболочки мочеточника в области нахождения конкремента, и / или при ее повреждении. Стент, удерживая просвет мочеточника открытым, и позволяя моче свободно вытекать, снижает риск развития обструктивных и инфекционных осложнений [3].

Как правило, мочеточниковые стенты устанавливают на срок от 2 до 12 нед. Пребывание стента (инородное тело) в мочеточнике более 6 мес. существенно повышает вероятность не только его инкрустации (накопление на поверхности стента кристаллов различных нерастворимых солей), но и его миграции [3]. К кратковременным побочным нежелательным реакциям, вызванным самим стентом, кроме его смещения, можно отнести гематурию, боль в пояснице и раздражение мочевого пузыря [8]. Чем дольше внутренний стент находится в мочевыводящих путях, тем сильнее выражена инкрустация, тем выше риск закрытия его просвета и развития связанных с обструкцией тяжелых осложнений.

От реакции (pH) мочи зависит состав минеральных отложений на поверхности стента: при щелочной происходит осаждение фосфатов и карбонатов кальция и магния, при кислой – кристаллов мочевой кислоты.

Кроме того, на поверхности стента абсорбируются белки, и одновременно происходит бактериальная колонизация; в результате формируется несколько слоев бактериальных отложений, генерирующих экзополисахаридную матрицу. Ферменты, выделяемые бактериями, изменяют pH мочи, что также способствует образованию кристаллов.

Удаление внутренних дренажей из почек и мочеточника, как правило, является безопасной процедурой; в настоящее время широко применяют эндоскопические методики. Вместе с тем, возможно и развитие осложнений: кровотечение, травма мочевыводящих путей, присоединение инфекции мочевыводящих путей.

При выраженной инкрустации внутреннего стента, и / или при формировании конкрементов в его просвете применяют уретероскопию, контактную уретеролитотрипсию (лазерная, электроимпульсная). Энергия литотрипторов разрушает отложения на поверхности стента, позволяя беспрепятственно удалить дренаж с помощью захватных инструментов. В некоторых случаях возможно механическое разрушение инкрустаций (специализированные щетки, корзины или захваты, которые вводят через цистоили уретероскоп).

В сложных случаях применяют комбинации упомянутых ранее методов: с помощью лазерного или электроимпульсного литотриптора разрушают наиболее крупные отложения, мелкие фрагменты удаляют механически.

Необходимо отметить, что выбор метода зависит от различных факторов (степени выраженности и состав солевых отложений; общего состояния пациента; опыта врача-уролога; оснащения лечебно-медицинского учреждения).

Ниже приводим клиническое наблюдение.

Пациентка С., 50 лет, поступила 01.03.2023 г. в урологическое отделение № 1 Городского бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи города Ставрополь» с жалобами на боль в поясничной области.

Anamnesis morbi: женщина страдает МКБ в течение 10 лет, периодически посещала уролога, ранее получала литолитическую терапию.

В 2017 г. (со слов пациентки) была выполнена перкутанная нефролитотрипсия справа по поводу крупного конкремента правой почки. Поскольку больная не соблюдала врачебные рекомендации (нарушала диету, нерегулярно принимала литолитики) заболевание прогрессировало: конкременты сформировались в обеих почках.

В 2021 г. заболевание осложнилось постренальной анурией, по поводу которой была выполнена двусторонняя чрескожная пункционная нефролитотрипсия, литоэкстракция. Послеоперационный период про-

текал без осложнений: отток мочи был восстановлен; нефростомические дренажи были удалены своевременно; раны зажили вторичным натяжением.

Через 6 мес. пациентка С. была вновь госпитализирована в экстренном порядке с жалобами на боль в обеих поясничных областях, повышение температуры тела до 38,5 °С, общую слабость, тошноту, отсутствие самостоятельного мочеиспускания. Данные ультразвукового исследования почек: двусторонний нефролитиаз, гидронефроз. На основании лабораторно-инструментальных исследований был установлен диагноз: МКБ. Конкременты обеих почек. Двусторонняя почечная колика. Постренальная анурия. Острая почечная недостаточность постренального генеза на фоне хронической болезни почек; стадия восстановления жидкостно- и азотовыделительной функции почек (скорость клубочковой фильтрации 28 мл/мин/1,73 м^2, по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology – CKD-EPI). Хронический пиелонефрит, в стадии обострения.

С целью восстановления оттока мочи было выполнено дренирование мочевыводящих путей, катетеризация обоих мочеточников. На фоне проводимого лечения (гемодиализа; антимикробная и литолитическая терапия) состояние пациентки стабилизировалось. Мочеточниковые катетеры заменены на стенты внутреннего дренирования. В удовлетворительном состоянии женщина была выписана под амбулаторное наблюдение уролога с рекомендациями: плановое проведение сеансов дистанционной ударно-волновой литотрипсии; последующее удаление стентов из обоих мочеточников через 1 мес. Пациентка пренебрегла рекомендациями, и к профильным специалистам (уролог, нефролог) после выписки из стационара не обращалась.

При поступлении общее состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные. Температура тела – 38,7 °С. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах.

Пальпация обеих поясничных областей и поколачивание в проекции обеих почек болезненные. Мочеиспускание учащено, диурез – 800 мл/сут.

Обследована. Выраженная лейкоцитурия; лейкоциты крови – 14,0 х 10^9/л.

Обзорная урография и компьютерная томография (рис. 1) почек: МКБ; конкременты в обеих почках (а, указаны стрелкой), и в верхней трети левого мочеточника (б, указаны стрелкой); стентирование мочевыводящих путей с обеих сторон; нарушение целостности мочеточникового стента справа (в, указано скобкой).

Лечение. Учитывая сложившуюся неординарную ситуацию (наличие инкрустированных стентов в обоих мочеточниках; расположение проксимальной части стента в лоханке; выраженный диастаз между обоими фрагментами) было принято решение провести уретероскопию – наименее инвазивную методику, связаную с меньшей вероятностью возникновения осложнений.

Выполнено оперативное вмешательство в объеме:

— уретероскопия справа, экстракция фрагментов стента правого мочеточника;

— уретероскопия слева, контактная литотрипсия конкремента верхней трети левого мочеточника с последующим удалением внутреннего стента (рис. 2а, указан стрелкой).

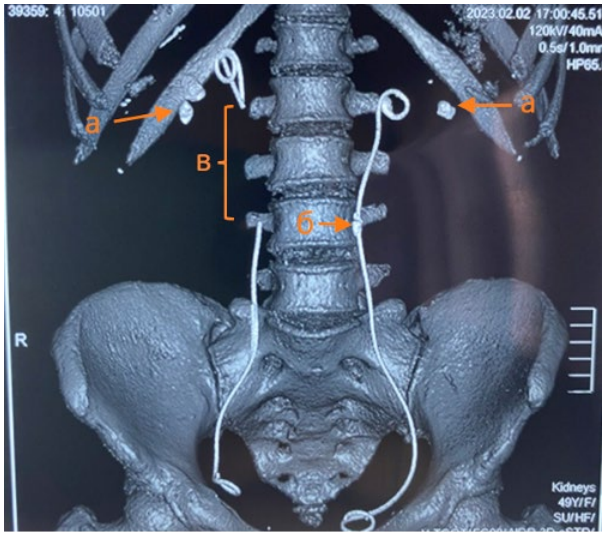


Рис. 1. Компьютерная томограмма мочевыводящих путей пациентки С., 50 лет.

Fig. 1. Computed tomography of the urinary tract of patient, 50 years old.

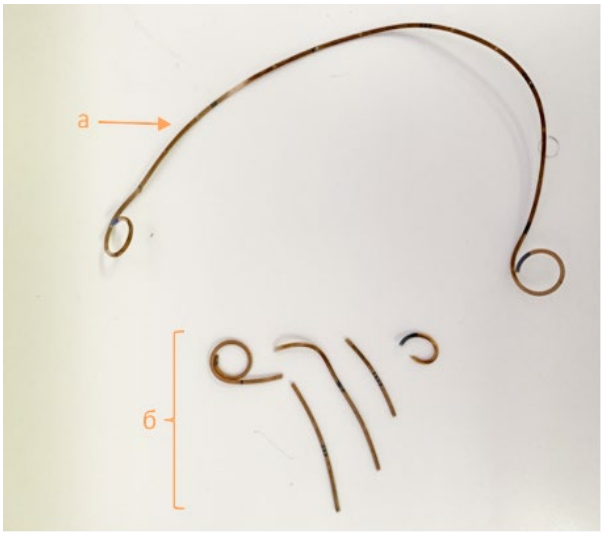


Рис. 2. Удаленные мочеточниковые стенты пациентки С., 50 лет.

Fig. 2. Removed ureteral stents of patient, 50 years old.

Несмотря на технические сложности (справа – выраженный отек слизистой оболочки мочеточника, ограничивавший видимость) были удалены все фрагменты стента (рис. 2б, указаны стрелкой).

С целью адекватного дренирования мочевыводящих путей в левый мочеточник введен катетер 6 Ch (по французской шкале, или шкале Шарьера [Charrière J.-F.-B.]), а в мочевой пузырь – катетер Фолея [Foley F. E. B.] 16 Ch.

Послеоперационный период протекал без осложнений. На фоне проводимой антибактериальной, противовоспалительной терапии болевого синдрома не было, диурез адекватный, на 3-и сутки все дренажи были удалены. Отток мочи был восстановлен, мочеиспускание свободное. В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана на амбулаторное лечение под наблюдение уролога.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мочеточниковые стенты – это необходимый инструмент в урологической практике, но их установка сопряжена с возможностью развития нежелательных побочных реакций и осложнений, риск которых возрастает по мере увеличения длительности пребывания внутреннего дренажа в организме пациента.

В первые дни после стентирования мочеточника пациенты могут испытывать боль, дискомфорт и позывы к мочеиспусканию; на протяжении первых 4 нед. фиксируют ранние осложнения: дизурию, боль над лоном и гематурию.

В дальнейшем возникающие осложнения классифицируют как поздние: миграция стента, его закупорка, развитие инфекционного процесса в мочевыводящих путях.

Более тяжелые осложнения наблюдают при «забытых» внутренних стентах [9]. Масштабное ретроспективное исследование Patil S. и соавт. (2020) показало, что основными жалобами пациентов с «забытыми» мочеточниковыми стентами были дизурия (80 % случаев), симптомы раздражения нижних мочевыводящих путей (53,3 %), гематурия (40 %), боль (30 %) и рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей (26,67 %) [8].

Kawahara T. и соавт. (2012) обнаружили, что почти в каждом третьем случае после 6 нед. нахождения в организме пациента мочеточникового стента происходит его инкрустация, частота которой возрастает до 56,9 % к 12-ти неделям; при дальнейшем увеличении времени дренирования этот показатель достигает 75,9 % [10].

Стенты становятся «забытыми» из-за того, что пациенты не выполняют рекомендации врачей по своевременному удалению дренажей; чаще всего из-за «халатного» отношения к своему здоровью. Так, Kholis K. и соавт. (2021) сообщают о стенте, установленном для предотвращения во время гинекологической операции ятрогенной травмы мочеточника; «забытый» на 5 лет внутренний дренаж стал причиной образования у пациентки камня мочевого пузыря [11].

Kim D. S. и Lee S. H. (2020) провели клиническое наблюдение пациентки 43-х лет с «забытым» на 25 лет мочеточниковым стентом; в результате обследования на обоих концах стента были обнаружены конкременты значительных размеров; кроме того, выявлено расширение чашечно-лоханочной системы левой почки и истончение ее паренхимы. Только после лапароскопической нефроуретрэктомии стало возможным удаление самого стента [12].

Tang C. и соавт. (2022) описали стояние мочеточникового стента в течение 29 лет; авторы не обнаружили явных признаков инкрустации [13].

По данным Mallikarjuna G. и соавт. (2018) лишь 22,2 % «забытых» мочеточниковых стентов могут быть извлечены во время цистоскопии, при условии их минимальной инкрустации. В остальных случаях были необходимы дополнительные манипуляции: в 68,7 % – чрескожная пункционная нефростомия, в 33,3 % – уретероскопия; еще у 9,52 % пациентов развился сепсис – они получали интенсивную терапию и антибиотики широкого спектра действия [14].

Фрагментация «забытых» мочеточниковых стентов происходит вследствие разрушения полимеров, входящих в их состав, в связи с чем снижается прочность дренажа на растяжение; этот процесс, по данным различных авторов, встречается редко, в 3–10 % случаев [8].

В приведенном нами наблюдении стенты обоих мочеточников по вине пациентки оказались «забытыми» на протяжении 19 мес. Информацию о «забытых» стентах в обоих мочеточниках в российской и зарубежной литературе мы не встречали.

Наиболее распространенными причинами «забытых» мочеточниковых стентах являются: со стороны врача – недостаточно четко доведенная до сведения пациента информация о точном времени удаления стента и возможных неприятных последствиях; со стороны больного – несколько разнообразных причин. Исследование, проведенное Jhanwar A. и соавт. (2017) показало, что причиной пренебрежения контролем над мочеточниковым стентом в 38,16 % случаев было отсутствие информированности пациентов; низкий уровень их дохода – в 23,32 %, низкий социальный статус – в 6,36 %, недостаточная приверженность пациентов к лечению – в 19,08 % случаев соответственно. Еще 12,72 % пациентов считали несущественным удаление стента, так как он не причинял им дискомфорта [15].

Следовательно, обращая внимание на перечисленные факторы, можно попытаться уменьшить количество случаев с «забытым» стентом в мочеточнике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутреннее дренирование верхних мочевыводящих путей – эффективный метод лечения различных урологических заболеваний. В данной ситуации важным аспектом является не только восстановление оттока мочи, но и отслеживание необходимого срока пребывания дренажей в организме пациента.

Приведенное редчайшее клиническое наблюдение – «забытые» в обоих мочеточниках стенты, ставшие причиной образования конкремента, нарушения целостности дренажа, обструкции мочевыводящих путей и присоединения инфекции –демонстрирует, что правильно выбранная стратегия и техническая подготовка специалистов позволила оказать медицинскую помощь пациентке безопасно и эффективно.

Для профилактики подобных неприемлемых ситуаций необходимо тесное сотрудничество пациента и лечащего врача; для усиления приверженности пациента к лечению врач должен дополнительно информировать об осложнениях, возникающих при «забытом» мочеточниковом стенте, которые легче предотвратить, чем устранить.

Список источников

1. Роюк Р. В., Яровой С. К., Гусева Н. А., Восканян Ш. Л., Роюк В. В., Родин Д. Б. Эпидемиологические аспекты сочетания нефролитиаза и хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы. Research'n Practical Medicine Journal. 2020;7(1):38–47. https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-4
2. Петров В. И., Винаров А. З., Векильян М. А., Кульченко Н. Г. Изменение структуры возбудителей калькулезного пиелонефрита, осложненного сахарным диабетом 2 типа, в урологическом стационаре Волгограда. Урология. 2016;4:58–62.
3. Quhal F, Seitz C. Guideline of the guidelines: urolithiasis. Curr Opin Urol. 2021 Mar 1;31(2):125–129. https://doi.org/10.1097/mou.0000000000000855
4. Kulchenko NG, Chibisov SM, Eremina IZ, Vekilyan MA, Syatkin SP, Skorik AS, et al. Dinamic changes of the microflora sensitivity to antibiotics in patients with chronic calculous pyelonephritis Research. Journal of Pharmacy and Technology. 2017;10(3):683–686. https://doi.org/10.5958/0974-360x.2017.00127.5
5. Хотько Д. Н., Хотько А. И., Тарасенко А. И., Ефимова А. О. Современное состояние клинического значения маркеров раннего почечного повреждения. Research'n Practical Medicine Journal. 2022;9(2):133–142. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-12
6. Кульченко Н. Г., Векильян М. А. Анализ антибактериальной чувствительности E.coli у пациентов с хроническим калькулезным пиелонефритом. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2016;3:125–131.
7. Громов А. И., Буйлов В. М. Лучевая диагностика и терапия в урологии. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
8. Patil S, Raghuvanshi K, Jain DK, Raval A. Forgotten ureteral double-J stents and related complications: a real-world experience. African J Urol. 2020;26:8.
9. Geavlete P, Georgescu D, Mulțescu R, Stanescu F, Cozma C, Geavlete B. Ureteral stent complications – experience on 50,000 procedures. J Med Life. 2021 Nov-Dec;14(6):769–775. https://doi.org/10.25122/jml-2021-0352
10. Kawahara T, Ito H, Terao H, Yoshida M, Matsuzaki J. Ureteral stent encrustation, incrustation, and coloring: morbidity related to indwelling times. J Endourol. 2012;26:178–182. https://doi.org/10.1089/end.2011.0385
11. Kholis K, Palinrungi MA, Syahrir S, Syarif, Azis A, Ricardo S, Faruk M. Neglected double-J stent with giant bladder stone: a case report. Pan Afr Med J. 2021 Jul 26;39:213. https://doi.org/10.11604/pamj.2021.39.213.29865
12. Kim DS, Lee SH. Huge encrusted ureteral stent forgotten for over 25 years: A case report. World J Clin Cases. 2020 Dec 6;8(23):6043–6047. https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i23.6043
13. Tang C, Qu G, Yang G, Wang G, Xu Y. Case Report: A Calculus-Free Ureteral Stent Forgotten for 29 Years. Front Surg. 2022 Apr 29;9:878660. https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.878660
14. Mallikarjuna G, Ravichander G, Ravi J, Praveen Ch. Ureteric double-J stent related complications: a single tertiary care center experience from South India. Int J Res Med Sci. 2018 Dec;6(12):3846–3851.
15. Jhanwar A, Bansal A, Prakash G, Sankhwar S. Endourological management of forgotten double-J ureteral stents: a single centre study. SM Journal Urol. 2017;3(1):1023.

References

1. Royuk RV, Yarovoy SK, Guseva NA, Voskanyan SL, Royuk VV, Rodin DB. Epidemiological aspects of nephrolithiasis and chronic diseases of the cardiovascular system combination. Research and Practical Medicine Journal. 2020;7(1):38–47. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-4

2. Petrov VI, Vinarov AZ, Vekilyan MA, Kulchenko NG. Changes in the structure of pathogens of calculous pyelonephritis complicated with diabetes mellitus type ii, in the hospital urology of the city of volgograd. Urologiia. 2016;4:58–62. (In Russ.)
3. Quhal F, Seitz C. Guideline of the guidelines: urolithiasis. Curr Opin Urol. 2021 Mar 1;31(2):125–129. https://doi.org/10.1097/mou.0000000000000855
4. Kulchenko NG, Chibisov SM, Eremina IZ, Vekilyan MA, Syatkin SP, Skorik AS, et al. Dinamic changes of the microflora sensitivity to antibiotics in patients with chronic calculous pyelonephritis Research. Journal of Pharmacy and Technology. 2017;10(3):683–686. https://doi.org/10.5958/0974-360x.2017.00127.5
5. Khotko DN, Khotko AI, Tarasenko AI, Efimova AO. Current state of clinical significance of early kidney injury markers. Research and Practical Medicine Journal. 2022;9(2):133–142. (In Russ). https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-12
6. Kulchenko NG, Vekilyan MA. Analysis of antibiotic sensitivity of e. coli in patients with chronic calculous pyelonephritis. RUDN Journal of Medicine. 2016;3:125–131. (In Russ).
7. Gromov AI, Builov VM. Radiation diagnostics and therapy in urology. Moscow: “GEOTAR-Media” Publ.; 2011. (In Russ.)
8. Patil S, Raghuvanshi K, Jain DK, Raval A. Forgotten ureteral double-J stents and related complications: a real-world experience. African J Urol. 2020;26:8.
9. Geavlete P, Georgescu D, Mulțescu R, Stanescu F, Cozma C, Geavlete B. Ureteral stent complications – experience on 50,000 procedures. J Med Life. 2021 Nov-Dec;14(6):769–775. https://doi.org/10.25122/jml-2021-0352
10. Kawahara T, Ito H, Terao H, Yoshida M, Matsuzaki J. Ureteral stent encrustation, incrustation, and coloring: morbidity related to indwelling times. J Endourol. 2012;26:178–182. https://doi.org/10.1089/end.2011.0385
11. Kholis K, Palinrungi MA, Syahrir S, Syarif, Azis A, Ricardo S, Faruk M. Neglected double-J stent with giant bladder stone: a case report. Pan Afr Med J. 2021 Jul 26;39:213. https://doi.org/10.11604/pamj.2021.39.213.29865
12. Kim DS, Lee SH. Huge encrusted ureteral stent forgotten for over 25 years: A case report. World J Clin Cases. 2020 Dec 6;8(23):6043–6047. https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i23.6043
13. Tang C, Qu G, Yang G, Wang G, Xu Y. Case Report: A Calculus-Free Ureteral Stent Forgotten for 29 Years. Front Surg. 2022 Apr 29;9:878660. https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.878660
14. Mallikarjuna G, Ravichander G, Ravi J, Praveen Ch. Ureteric double-J stent related complications: a single tertiary care center experience from South India. Int J Res Med Sci. 2018 Dec;6(12):3846–3851.
15. Jhanwar A, Bansal A, Prakash G, Sankhwar S. Endourological management of forgotten double-J ureteral stents: a single centre study. SM Journal Urol. 2017;3(1):1023.

Информация об авторах:

Францев Роман Сергеевич ✉ – к.м.н., врач-уролог, доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь, Российская Федерация; врач-уролог ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Ставрополь, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0009-0000-8893-7938, SPIN: 9050-5976, AuthorID: 844410

Кучук Андрей Владимирович – к.м.н., старший преподаватель кафедры анатомии человека Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3807-1352, SPIN: 9089-7090; AuthorID: 717439, Scopus Author ID: 548-925-70400

Information about authors:

Roman S. Frantsev ✉ – Cand. Sci. (Medicine), Urologist, Associate Professor at the Department of Urology of the Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Stavropol, Russian Federation; Urologist, City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Stavropol, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0009-0000-8893-7938 , SPIN: 9050-5976, AuthorID: 844410

Andrey V. Kuchuk – Cand. Sci. (Medicine), Senior Lecturer, Department of Human Anatomy, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3807-1352, SPIN: 9089-7090; AuthorID: 717439, Scopus Author ID: 548-925-70400

Вклад авторов:

Францев Р. С. – дизайн исследования, анализ данных, научное редактирование, оформление библиографии;
Кучук А. В. – концепция исследования, анализ данных, написание текста.

Contribution of the authors:

Frantsev R. S. – research design, scientific editing, analysis of data, bibliography design;
Kuchuk A. V. – concept design, analysis of data, text writing.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH AND PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

www.rpmj.ru