



ISSN: 2687-0533 Print
ISSN: 2686-9039 Online

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
**Южно-Российский
онкологический журнал**

**South Russian
Journal of Cancer**

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL

ТОМ
vol. **3** № **1/2022**

www.cancersp.com

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL
South Russian Journal of Cancer

"South-Russian Oncological Journal": professional medical publication. It publishes news from the medical and pharmaceutical communities, scientific and practical articles for the target audience-oncologists. The editorial board of the journal aims to popularize the research works and achievements of oncologists of the Southern Federal District, to analyze the process of deep reorganization of healthcare in Russia. The editorial board invites as authors all those who are looking for and find interesting solutions to the multifaceted problems facing modern medicine and want to share their thoughts and observations with colleagues.

Purpose: to promote the development of cancer medicine in the South of Russia and the introduction of its achievements into practice.

Tasks: to highlight the current achievements of the oncology service in the South of Russia; to promote the exchange of experience and advanced knowledge between specialists; to inform readers about the results of major medical forums.

The journal contains publications of various categories: literature reviews, meta-analyses, clinical studies, observations of clinical cases, discussions, announcements and descriptions of new treatment methods.

The journal accepts for publication: original articles, health organizations, radiation diagnostics, exchange of experience, reviews, clinical case reviews.

EDITOR-IN-CHIEF

Oleg I. Kit,
Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Aleksei Yu. Maksimov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Elena A. Dzhenskova,
Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

PROOFREADER

Liubov V. Elivanova

DESIGNER

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

Founder and Publisher:

Autonomous Non-profit Organization "Perspectives of Oncology"
(ANO "Perspectives of Oncology")

Editorial and publisher address:

63, G, room 1, 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russia
E-mail: info@cancersp.com
Pphone: +7 (903) 547-04-62, +7 (863) 295-53-62
www.cancersp.com

EDITORIAL BOARD

Irina A. Baldueva,
Dr. Sci. (Med.), N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Lyubov Yu. Vladimirova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Marina A. Engibaryan,
Dr. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Elena Yu. Zlatnik,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Tatyana Yu. Semiglazova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Aleksandr V. Snezhko,
Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Natalya V. Soldatkina,
Dr. Sci. (Med.), Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia

Aleksandr V. Soldatov,
Dr. Sci. (Phys.-Math.), Prof., Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

Aleksandr G. Khitryan,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Rostov-on-Don, Russia

Tatyana P. Shkurat,
Dr. Sci. (Biol.), Prof., Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

The journal is registered at the Roskomnadzor on 28.10.2019,
PI № FS 77-77100 – print.
From 15.03.2021 EL № FS 77-80665 of 15.03.2021 – online.
Frequency: 4 issues per year.

Published 14.03.2022

Subscription: the magazine is subscribed to via the electronic editorial system on the website. The price is free.

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.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ Южно-Российский онкологический журнал

«Южно-Российский онкологический журнал»: профессиональное медицинское издание. В нем публикуются новости медицинского и фармацевтического сообществ, научно-практические статьи для целевой аудитории – врачей-онкологов. Редакция журнала ставит своей задачей популяризацию научно-исследовательских работ и достижений онкологов Южного федерального округа, анализ процесса глубокой реорганизации здравоохранения в России. Редакция приглашает в качестве авторов всех, кто ищет и находит интересные решения многогранных задач, стоящих перед современной медициной, и хочет поделиться своими мыслями и наблюдениями с коллегами.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Кит Олег Иванович,
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Максимов Алексей Юрьевич,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Дженкова Елена Алексеевна,
д.б.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

КОРРЕКТОР

Эливанова Любовь Владимировна

ДИЗАЙНЕР

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

Издатель и учредитель:

Автономная некоммерческая организация
«Перспективы онкологии» (АНО «Перспективы онкологии»)

Адрес редакции и издателя:

344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63,
литер Г, комната 1
E-mail: info@cancersp.com
Телефон: +7 (903) 547-04-62, +7 (863) 295-53-62
Сайт: www.cancersp.com

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 28.10.2019 г.,
ПИ № ФС 77-7100 – печатное издание.
С 15.03.2021 г. ЭЛ № ФС 77-80665 – сетевое издание.
Периодичность: 4 раза в год.

Опубликовано 14.03.2022

Цель: способствовать развитию онкологической медицины Юга России и внедрению её достижений в практику.

Задачи: освещать современные достижения онкологической службы Юга России; содействовать обмену опытом и передовыми знаниями между специалистами; информировать читателей об итогах крупных медицинских форумов.

В журнале размещаются публикации различных рубрик: обзоры литературы, мета-анализы, клинические исследования, наблюдения клинических случаев, обсуждения, анонсы и описания новых методов лечения.

Журнал принимает к публикации: оригинальные статьи, организации здравоохранения, лучевой диагностики, обмен опытом, обзоры, клинические наблюдения.

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Балдуева Ирина Александровна,
д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Владимирова Любовь Юрьевна,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Енгибарян Марина Александровна,
д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Златник Елена Юрьевна,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Семиглазова Татьяна Юрьевна,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Снежко Александр Владимирович,
д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Солдаткина Наталья Васильевна,
д.м.н., ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Солдатов Александр Владимирович,
д.ф.м.н., проф., директор, ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

Хитарьян Александр Георгиевич,
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РостГМУ», ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия

Шкурят Татьяна Павловна,
д.б.н., проф., ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

Журнал открытого доступа, весь контент находится в свободном доступе бесплатно для пользователя или учреждения.

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

ORIGINAL ARTICLE

The number of cancer stem cells in the tumor
tissue and perifocal tissue of non-muscle
invasive bladder cancer

*L. I. Belyakova, A. N. Shevchenko, A. B. Sagakyants, E. S. Bondarenko,
O. G. Shulgina, E. P. Ulyanova, E. V. Filatova, I. A. Khomutenko* 6

A benzimidazole derivative as an effective
antitumor agent in terms of syngeneic lung
tumors and melanoma treatment

*E. F. Komarova, A. S. Morkovnik, O. N. Zhukovskaya, E. V. Verenikina,
N. A. Shevchenko, D. V. Khodakova, L. Z. Kurbanova,
M. V. Mindar, E. V. Zaikina, A. V. Galina*..... 15

Surgical treatment of retroperitoneal neuroblastoma in children.
Clinical experience

*S. A. Kuznetsov, E. N. Kolesnikov, A. N. Shevchenko, Yu. Yu. Kozel,
G. A. Mkrtchyan, M. V. Starzhetskaya, A. I. Bespalova, E. E. Pak,
D. Yu. Yurchenko, O. P. Popovyan* 22

Markers of structural and cellular
renal damage in localized renal cell
carcinoma before treatment

*E. M. Frantsiyants, N. D. Ushakova, D. A. Rozenko, N. N. Popova,
A. D. Rozenko, A. V. Shulga* 31

Potential of sonography in diagnosis of tongue tumors

*N. A. Maksimova, M. A. Engibarian, M. G. Ilchenko, L. G. Akopian,
V. V. Gurnak, A. S. Egorova, M. A. Cherkas* 40

REVIEW

Leiomyosarcoma of the scalp and lower leg skin. Clinical cases
and literature review

*E. M. Nepomnyashaya, Yu. V. Ulianova, M. A. Engibaryan,
T. O. Lapteva, M. A. Kuznetsova* 46

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

Относительное содержание опухолевых стволовых клеток в ткани опухоли и перитуморальной зоне мышечно- неинвазивного рака мочевого пузыря <i>Л. И. Белякова, А. Н. Шевченко, А. Б. Сагакянц, Е. С. Бондаренко, О. Г. Шульгина, Е. П. Ульянова, Е. В. Филатова, И. А. Хомутенко</i>	6
Производное бензимидазола как эффективное противоопухолевое средство в лечении сингенных опухолей легкого и меланомы <i>Е. Ф. Комарова, А. С. Морковник, О. Н. Жуковская, Е. В. Вереникина, Н. А. Шевченко, Д. В. Ходакова, Л. З. Курбанова, М. В. Миндарь, Е. В. Заикина, А. В. Галина</i>	15
Хирургическое лечение нейробластом забрюшинной локализации у детей. Опыт клиники <i>С. А. Кузнецов, Е. Н. Колесников, А. Н. Шевченко, Ю. Ю. Козель, Г. А. Мкртчян, М. В. Старжецкая, А. И. Беспалова, Е. Е. Пак, Д. Ю. Юрченко, О. П. Поповян</i>	22
Маркеры структурного и клеточного почечного повреждения при локализованном почечно-клеточном раке до начала лечения <i>Е. М. Франциянц, Н. Д. Ушакова, Д. А. Розенко, Н. Н. Попова, А. Д. Розенко, А. В. Шульга</i>	31
Возможности сонографии в диагностике опухолей языка <i>Н. А. Максимова, М. А. Енгибарян, М. Г. Ильченко, Л. Г. Акопян, В. В. Гурнак, А. С. Егорова, М. А. Черкес</i>	40

ОБЗОР

Лейомиосаркома кожи волосистой части головы и кожи голени. Описание наблюдений и обзор литературы <i>Е. М. Непомнящая, Ю. В. Ульянова, М. А. Енгибарян, Т. О. Лаптева, М. А. Кузнецова</i>	46
--	----

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ОТНОСИТЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ СТЕВОВЫХ КЛЕТОК В ТКАНИ ОПУХОЛИ И ПЕРИТУМОРАЛЬНОЙ ЗОНЕ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Л. И. Белякова[✉], А. Н. Шевченко, А. Б. Сагакянц, Е. С. Бондаренко, О. Г. Шульгина,
Е. П. Ульянова, Е. В. Филатова, И. А. Хомутенко

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ drlbelyakova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить содержание опухолевых клеток с фенотипом стволовых (ОСК) в ткани опухоли и перитуморальной зоне при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря (МНИРМП).

Материалы и методы. Исследованы фрагменты опухолевой ткани (ОП) и ткани перитуморальной зоны (ПЗ) 7 пациентов с впервые выявленным мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (МНИРМП) после проведения оперативного вмешательства в объеме трансуретральной резекции мочевого пузыря (ТУР). В образцах тканей, которые использовались для получения клеточной суспензии ОП и ПЗ с помощью аппарата BD Medimachine (BD, USA), с использованием моноклональных антител CD45-APC-Cy7, CD44-FITC, CD133-PE, CD24-PE (BD, USA), осуществляли определение фенотипических характеристик клеток на проточном цитометре FACS Cantoll (BD, USA). В анализируемых образцах определяли процентное содержание клеток с фенотипом стволовых: CD45-CD44⁺CD24⁺, CD45-CD44⁺, CD45-CD133⁺, CD45-CD44⁺CD133⁺. Наличие достоверности различий в группах оценивали при помощи программного пакета Statistica 13, различия между выборками считали достоверными при $p < 0,05$. Расчёт процентного содержания клеток соответствующего фенотипа производился относительно общего числа клеток.

Результаты. Относительное содержание клеток, имеющих фенотипические маркеры ОСК такие как CD24, CD44, в ОП были на 77 % и 58 % больше, чем в ПЗ, соответственно $18,3 \pm 3,5$ против $4,3 \pm 2,1$, $p \leq 0,044$ $15,5 \pm 5,3$ против $6,5 \pm 0,8$, $p \leq 0,043$. Количество CD133⁺ – клеток оказалось больше на 83 % в ПЗ по сравнению с ОП – $41,6 \pm 12,1$ против $22,7 \pm 7,6$, $p \leq 0,047$.

Заключение. Изучение опухолевых стволовых клеток в настоящее время является перспективным направлением для изучения развития злокачественного процесса и может быть использовано для предикции и оценки характера дальнейшего развития рецидива и/или прогрессирования заболевания, а также, в дальнейшем, для применения различных подходов терапии, которые будут направлены на устранение клеток с фенотипом стволовых и блокирования путей, которые приводят к возникновению и поддержанию данной популяции клеток у больных с МНИРМП.

Ключевые слова:

мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, опухолевые стволовые клетки, перитуморальная зона

Для корреспонденции:

Белякова Любовь Игоревна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: drlbelyakova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7955-3473>

SPIN: 3382-8559, AuthorID: 1080471

ResearcherID: AAH-7729-2020

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Белякова Л. И., Шевченко А. Н., Сагакянц А. Б., Бондаренко Е. С., Шульгина О. Г., Ульянова Е. П., Филатова Е. В., Хомутенко И. А. Относительное содержание опухолевых стволовых клеток в ткани опухоли и перитуморальной зоне мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(1): 6-14. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-1-1>.

Статья поступила в редакцию 27.07.2021; одобрена после рецензирования 18.02.2022; принята к публикации 14.03.2022.

© Белякова Л. И., Шевченко А. Н., Сагакянц А. Б., Бондаренко Е. С., Шульгина О. Г., Ульянова Е. П., Филатова Е. В., Хомутенко И. А., 2022

THE NUMBER OF CANCER STEM CELLS IN THE TUMOR TISSUE AND PERIFOCAL TISSUE OF NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER

L. I. Belyakova[✉], A. N. Shevchenko, A. B. Sagakyants, E. S. Bondarenko, O. G. Shulgina, E. P. Ulyanova, E. V. Filatova, I. A. Khomutenko

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

[✉] drlbelyakova@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Determine the content of cancer stem cells (CSCs) in the tumor tissue (TT) and perifocal tissues (PT) in muscle-non-invasive bladder cancer.

Materials and methods. We've examined fragments of TT and PT of 7 muscle-non-invasive bladder cancer (NMIBC) after surgical intervention – transurethral resection of the urinary bladder (TUR). In tissue samples that were used to obtain cell suspension of TT and PT using the BD Medimachine apparatus (BD, USA) was treated with monoclonal antibodies CD45-APC-Cy7, CD44-FITC, CD133-PE, CD24-PE (BD, USA) and were assessed on flow cytometer FACS Cantoll (BD, USA). The percentage of cells with CSC phenotypic markers was determined in the analysis sample: CD45-CD44⁺CD24⁺, CD45-CD44⁺, CD45-CD24⁺, CD45-CD133⁺, CD45-CD44⁺CD133⁺. The presence of significant differences in the groups was evaluated using the STATISTICA 13 software package and the differences between the samples were considered significant at $p < 0.05$. The percentage of cells of the corresponding phenotype was calculated relative to the total number of cells. The percentage of cells with the corresponding phenotype was calculated relative to the total number of cells.

Results. The relative numbers of cells with CSC phenotypic markers, such as CD24, CD44, were 77 % and 58 % higher in TT than in PT: 18.3 ± 3.5 vs. 4.3 ± 2.1 , $p \leq 0.044$ and 15.5 ± 5.3 vs. 6.5 ± 0.8 , $p \leq 0.043$, respectively. The number of CD133⁺ cells was 83 % higher in PT compared to TT – 41.6 ± 12.1 vs. 22.7 ± 7.6 , $p \leq 0.047$.

Conclusion. The study of CSCs is a promising direction for the study of oncogenesis and can be used to assess the nature of the further development of relapse and / or progression of the disease, as well as various therapeutic approaches that are aimed at eliminating with CSC phenotypic markers and blocking the pathways leading to the emergence and maintenance of this cell population in patients with NMIBC.

Keywords:

non-muscle-invasive bladder cancer, cancer stem cells, perifocal tissues

For correspondence:

Lyubov I. Belyakova – PhD student, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: drlbelyakova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7955-3473>

SPIN: 3382-8559, AuthorID: 1080471

ResearcherID: AAH-7729-2020

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Belyakova L. I., Shevchenko A. N., Sagakyants A. B., Bondarenko E. S., Shulgina O. G., Ulyanova E. P., Filatova E. V., Khomutenko I. A. The number of cancer stem cells in the tumor tissue and perifocal tissue of non-muscle invasive bladder cancer. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(1): 6-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-1-1>.

The article was submitted 27.07.2021; approved after reviewing 18.01.2022; accepted for publication 14.03.2022.

Рак мочевого пузыря (РМП) является одной из главных проблем в структуре общей онкоурологической заболеваемости и составляет 4,6 %, уступая злокачественным образованиям почки [1; 2]. Без соответствующей и своевременной помощи данная злокачественная патология (ЗНО) может привести к тяжелой инвалидизации и значительному ухудшению качества жизни больных. Ежегодно в мире регистрируют около 400 тыс. новых случаев заболевания [3]. РМП находится на 7-ом месте в структуре онкологической заболеваемости у мужчин и на 17-ом месте у женщин в мире [2]. В структуре общей (оба пола) онкологической заболеваемости в России РМП занимает 13-е место (2,7 %), у мужчин данная патология занимает 9-е место (4,6 %), и 16-е у женщин, тем самым формирует довольно значимую по удельному весу группу злокачественных новообразований органов мочеполовой системы, составляя 25,1 % всех ЗНО. Средний возраст заболевших в России мужчин – 66,7 лет, женщин – 68,8 лет. [4]. В Южном федеральном округе в 2020 г. были поставлены на учет 1594 человек с впервые диагностированным РМП, в Ростовской области – 389 человек [5].

Мышечно-неинвазивный РМП (МНИРМП) на стадиях Ta, T1, карциномы *in situ* (CIS) по классификации TNM составляет около 70 % случаев [2], мышечно-инвазивный РМП (МИРМП), а также метастатические формы – около 30 % [6]. Метастатическая форма отличается довольно агрессивным течением и высокой смертностью. Показатель 5-летней выживаемости для пациентов с метастатическим РМП составляет менее 6 % [7].

В настоящее время методы лечения и прогнозирование дальнейшего течения РМП основываются на классификации TNM и для МНИРМП на группах прогноза, учитывая ряд факторов. Несмотря на это, отдаленные результаты лечения больных, отно-

сящихся к одним и тем же классификационным группам и получающих идентичное лечение, могут значительно разниться. В связи с этим, для полноценного прогнозирования течения РМП необходимо не только определить гистологическую структуру опухоли, степень ее дифференцировки, а также следует учитывать влияние индивидуальных факторов, которые определяют клиническое поведение и биологическую агрессивность опухоли [8].

Под действием канцерогенов в эпителии мочевого пузыря повышается вероятность изменения функционального состояния гетерогенной клеточной популяции, нарушаются механизмы контроля клеточного цикла, возникают различные мутации, что приводит к изменению процессов пролиферации и дифференцировки клеток. Исследования на трансгенных мышах показали, что эпителиальные стволовые клетки с мутациями HRAS или FGFR3 могут трансформироваться в опухолевые стволовые клетки рака мочевого пузыря, которые развиваются в МНИРМП (локальные мутации в 12, 13 или 61 кодонах онкогена HRAS1 [9], активирующая локальная мутация в 7 и 10 экзонах гена рецептора фактора роста фибробластов 3 [10], миссенс-мутации PIK3CA [11]), тогда как стволовые клетки с мутациями гена p53/Rb/PTEN трансформируются в опухолевые стволовые клетки уротелия, которые вызывают МИРМП (делеция хромосомы 9p21 и др.) [9; 12]. Характерными чертами МНИРМП являются активирующие мутации и гиперэкспрессия протоонкогенов (FGFR3, HRAS, и др.), которые в большинстве случаев являются приобретенными генными аномалиями [9].

В настоящее время основным методом постановки диагноза МНИРМП является гистологический анализ материала, полученного после трансуретральной резекции мочевого пузыря, с помощью которого возможно определить глубину инвазии

Таблица 1. Характеристики биомаркеров рака мочевого пузыря при исследовании мочи

Маркер	Чувствительность, %	Специфичность, %
UroVysion	71	66
BTA-тест (Bladder Tumor Antigen)	64 для G ₁ , 92 для G ₃	90
Определение уровня цитокератина 19 (CYFRA 21-1)	55,7 для G ₁ , 91,9 для G ₃	85,5
NMP22	55,7	85,7
Тест ImmunoCyt/uCyt+	79,3 для G ₁ , 92,1 для G ₃	80 для G ₁ , 92 для G ₃

и степень дифференцировки опухоли [13].

В последнее время остро встает вопрос о ранней предикции и превенции развития РМП, от чего зависит течение заболевания и его исход, а также возможность своевременного оказания квалифицированной помощи.

Диагностический спектр биомаркеров РМП многообразен, однако точность методик и их прогностическая ценность недостаточно высоки и имеют ограниченное применение в клинике, как видно из таблицы 1, где представлены некоторые маркеры для диагностики РМП и их основные характеристики, согласно различным исследованиям, опубликованным на данный момент [14].

В последнее время активно изучается роль опухолевых стволовых клеток (ОСК) в диагностике и оценке эффективности лечения онкологических заболеваний. ОСК (CSC—Cancer Stem Cells) – специфическая опухолевая клетка, которая характеризуется способностью к асимметричному делению, самообновлению *in vivo*, обуславливает рост опухоли, идентичной исходной. Отличительной чертой ОСК является их повышенная устойчивость к противоопухолевым воздействиям. Известно, что противоопухолевые препараты направлены на устранение большей части опухолевых масс, чувствительных к противоопухолевому агенту, однако доказано, что в организме остается ядро клеток в виде ОСК, которые, в свою очередь, могут обладать способностью к восстановлению, пролиферации и прогрессированию заболевания [15]. В связи с этим, идентификация ОСК является важным аспектом в оценке эффективности используемых методов лечения онкопатологии.

Несмотря на накопленные к настоящему времени экспериментальные и теоретические данные, многие биологические свойства ОСК, их вовлеченность в патологический процесс и влияние на процессы рецидивирования, прогрессирования остаются мало изученными.

Цель исследования: определение содержания опухолевых клеток с фенотипом стволовых в ткани опухоли и перитуморальной зоне при мышечно-неинвазивном РМП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы фрагменты опухолевой ткани (ОП) и ткани перитуморальной зоны (ПЗ) 7 пациентов с впервые выявленным мышечно-неинвазивным

раком мочевого пузыря (МНИРМП), все пациенты дали письменное согласие на передачу биологического материала и обработку персональных данных. По гистологической структуре: папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (low-grade). У 2-х человек опухоль локализуется по задней стенке мочевого пузыря, у 5-х человек опухоль локализуется на боковых стенках мочевого пузыря. 5 пациентов имели 1–2 опухоли в мочевом пузыре, у 2-х пациентов опухоль имела многофокусный характер. У 1-го пациента в анамнезе выявлено ЗНО другой локализации (ЗНО предстательной железы). 1 пациент имеет в анамнезе хронический вирусный гепатит С и ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) ст. III. 1 пациент – реконвалесцент пневмонии COVID-19.

Всем пациентам выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУР), при которой проводился забор материала: фрагмент опухоли (размерами до 1,5 см), фрагмент перифокальной зоны (отступив от опухоли на не менее 0,8 см, но не более 1,5 см). Полученные фрагменты тканей непосредственно после забора и доставки в лабораторию использовались для получения клеточной суспензии с помощью BD Medimachine (BD, USA). Суспензия клеток обрабатывалась панелью моноклональных антител: CD45-APC-Cy7, CD44-FITC, CD133-PE, CD24-PE в соответствии с инструкциями фирмы-производителя (BD, USA). Фенотипические характеристики клеточной суспензии с целью выявления клеток, имеющих фенотип ОСК, оценивали на проточном цитометре FACS Cantoll (BD, USA). В анализируемых образцах определяли процентное содержание клеток с фенотипом ОСК: CD45⁺CD44⁺CD24⁺, CD45⁺CD44⁺, CD45⁺CD24⁺, CD45⁺CD133⁺, CD45⁺CD44⁺CD133⁺. Рассчитывали процентное содержание клеток соответствующего фенотипа относительно общего числа клеток.

Пациенты после проведенного лечения в объеме ТУР находятся на динамическом наблюдении, продолжают получать адекватное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями АОР в объеме внутривезикулярной химиотерапии с последующим контрольным исследованием и, при необходимости (наличие рецидива или прогрессирования заболевания), решением вопроса о дальнейшей диагностике и тактике лечения.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета Statistica 13 (StatSoft Inc., США). Оценивали характер распределения полученных

данных с использованием критерия Шапиро-Уилка. Так как полученные данные имели нормальное распределение, результаты представляли в виде средней арифметической и стандартной ошибки средней арифметической ($M \pm s$). Для сравнения средних значений количественных показателей в группах, в случае нормального закона распределения, использовали параметрический критерий Стьюдента, в другом случае – непараметрический критерий Манна-Уитни. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование позволило выявить ряд особенностей относительного содержания и распределения опухолевых клеток с фенотипом стволовых. Следует отметить, что решающую роль в развитии рака играет окружение опухоли, т.е. те взаимодействия, образующиеся между опухолевой клеткой и разными типами окружающих клеток в перитуморальной зоне, изменения в которых могут способствовать в дальнейшем инвазии процесса. Было проанализировано количество клеток CD45⁺, в пул которых с высокой вероятностью относятся и опухолевые клетки с фенотипом стволовых. Количество CD45⁺-клеток в ОП и ПЗ значительно не отличалось, составив $61,3 \pm 5,8$ и $71,8 \pm 12,6$. Относительное содержание клеток, имеющих фенотипические

маркеры ОСК такие как CD24, CD44, в ОП были на 77 % и 58 % больше, чем в ПЗ, соответственно $18,3 \pm 3,5$ против $4,3 \pm 2,1$, $p \leq 0,044$, $15,5 \pm 5,3$ против $6,5 \pm 0,8$, $p \leq 0,043$. Количество CD133⁺ – клеток оказалось больше на 83 % в ПЗ по сравнению с ОП – $41,6 \pm 12,1$ против $22,7 \pm 7,6$, $p \leq 0,047$. В опухоли РМП содержание клеток с фенотипом CD44⁺CD24⁺ и CD44⁺CD133⁺ превышали значения в ПЗ на 80 % и 63 %, соответственно $10,3 \pm 4,9$ против $2,1 \pm 0,4$, $p \leq 0,039$, $9,0 \pm 4,5$ против $3,3 \pm 0,9$, $p \leq 0,046$.

Итак, клетки с фенотипом ОСК (CD45⁺CD44⁺CD24⁺, CD45⁺CD44⁺, CD45⁺CD44⁺CD24⁺ и CD45⁺CD44⁺CD133⁺) преобладают в ткани опухоли. В перитуморальной зоне преобладали клетки с фенотипом CD45⁺CD133⁺ (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые ОСК были выделены D. Bonnet и Y. E. Dick (1997) при остром миелолейкозе CD34⁺/CD38⁺, а в дальнейшем – в различных солидных опухолях [16].

При РМП впервые ОСК были описаны в 2009 г. K. S. Chan и соавт. обнаружено их большее содержание в МИРМП, нежели в МНИРМП [17]. Маркерами ОСК при РМП являются ряд фенотипических детерминант CD44, CD133, CD47, CD49, 67LR (67-kD рецептор ламинина), а также характерный набор цитокератинов (кератин 14, 5 и другие) [15]. Исполь-

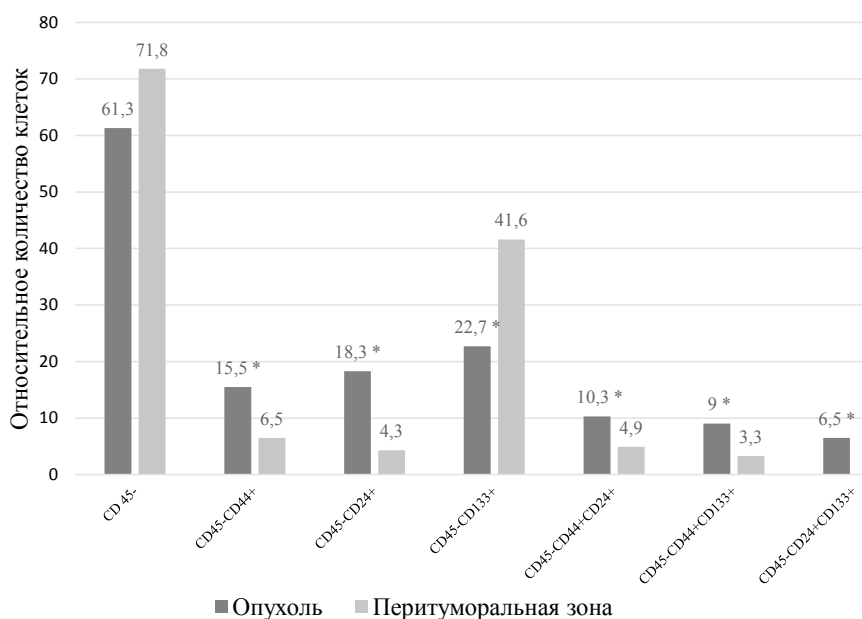


Рис. 1. Сравнительное количество ОСК в ОП и ПЗ.

зование CD133 для обнаружения ОСК при ЗНО мочевого пузыря отмечается не часто, продолжается его изучение в плане информативности при данной патологии.

На основании секвенирования 59 клеток из трех образцов рака мочевого пузыря (включая стволовые клетки РМП, не стволовые клетки РМП, эпителиальные стволовые клетки мочевого пузыря, эпителиальные не стволовые клетки мочевого пузыря) Yang et al. предположили происхождение опухолевых клеток РМП из эпителиальных стволовых клеток мочевого пузыря или эпителиальных нестволовых клеток мочевого пузыря [18]. Вероятно, уротелиальные стволовые клетки расположены в базальном клеточном слое и способны восстанавливать повреждение мочевого пузыря. На основании проведенных исследований экспериментальной модели было подтверждено происхождение МИРМП из уротелиальных стволовых клеток базального клеточного слоя. Опухолевые стволовые клетки РМП представляют собой CD44⁺CK5⁺CK20⁻, имеют фенотипические маркеры, характерные для базальных клеток [19]. CD44⁺ – клетки были выявлены в базальном слое нормального уротелия и уротелиальной карциномы, кроме того клетки промежуточного слоя также экспрессируют CD44. Показано, что вследствие мутации в гене FGFR3 происходит трансформация клеток промежуточного слоя в злокачественную папиллярную карциному низкой степени злокачественности и гиперплазию мочевого пузыря [20].

Эксперименты по отслеживанию клонов на модели опухоли мышей, которым выделенные *in vivo* клетки вводились внутрикожно, продемонстрировали, что папиллярные опухолевые клетки в основном происходят из промежуточного слоя. При исследовании более чем 300 образцов пациентов с переходно-клеточной карциномой мочевого пузыря 40 % содержали клетки CD44⁺. Гистологический анализ показал, что ксенотрансплантаты опухоли сохранили гистологию сходной с гистологией исходной опухоли пациента. Клетки с фенотипом CD44⁺ обладают высокой онкогенностью (в 200 раз выше, чем CD44⁻ опухолевых клеток РМП), и способностью к самообновлению. Частая и значительная экспрессия CD44 в нормальных тканях и опухолях противоречит представлению об относительной редкости ОСК, в связи с этим существует необходимость комбинации CD44 с другими маркерами, например, CD133 или CD24 для выявления ОСК [14].

Известно, что повышение экспрессии в клетках

опухоли CD44 обуславливает метастазирование, самоподдержание данных клеточных элементов, а также способствует формированию лекарственной резистентности на фоне устойчивости к апоптозу. В ряде исследований была выявлена корреляция между наличием CD44 и степенью распространенности РМП. Наличие CD44⁺ показало меньшую выживаемость и неполноту ответа на ранее проведенную терапию (химио и/или радиотерапию), тем самым, изменение экспрессии CD44, являющимся адгезивным белком и способствующим миграции клеток, может выступать в качестве одного из механизмов, обуславливающих процесс рецидивирования и прогрессирования РМП [21].

Резюмируя полученные данные нашей проведенной работы, мы обнаружили большее количества CD44⁺ клеток в ткани опухоли, что согласуется с данными литературы и может говорить о неблагоприятном течении заболевания, а также возможности использования данного маркера в качестве маркера предикции рецидива заболевания после проведенного комплексного лечения.

CD133 (AC133, промнин 1) является гликопротеином, который впервые был обнаружен X. Yu и соавт. в 1997 г., как белок клеточной поверхности, экспрессируемый на гематопозитических клетках-предшественниках CD34⁺ [22]. Трансплантация опухолевых стволовых клеток, экспрессирующих CD133, мышам с иммунодефицитом генерировала гистологически аналогичную опухолевую ткань с самообновлением [23]. В исследовании Huang P. и соавт. в 2013 г. было продемонстрировано, что субпопуляция CD133⁺ раковых клеток мочевого пузыря человека характеризовались активацией маркеров плюрипотентных стволовых клеток – Oct-4 и Sox-2, при этом демонстрируя более агрессивную пролиферацию по сравнению с субпопуляцией CD133⁻. Субпопуляция CD133⁺ также имела тенденцию к образованию колоний, что указывает на сильную клоногенную способность, т.е. обладают фенотипическими особенностями, связанными с ОСК [24]. Наличие CD133 на поверхности опухолевых клеток обуславливает сохранение их стволовых свойств, а также запуск процессов образования дифференцированных злокачественных клеток [25].

В нашей работе ОСК с фенотипом CD133⁺ были обнаружены в большем количестве в перитуморальной зоне. Исходя из этого, можно предположить, что данный маркер выполняет функции модулятора эффектов широкого спектра цитокинов, влияет на

активность различных мембранных рецепторов, а увеличение данного маркера может привести к структурно-функциональным изменениям клеток с увеличением вероятности их опухолевой трансформации.

В ранее опубликованных исследованиях была доказана важная роль CD24 в развитии онкогенеза и прогрессировании различных видов злокачественных новообразований, в том числе почечно-клеточного рака (ПКР), рака носоглотки, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), рака яичников, немелкоклеточного рака легких (НМРЛ), рака молочной железы и других. Этот муцин-подобный белок клеточной мембраны экспрессируется во многих типах опухолевой ткани. При раке молочной железы отметили корреляцию между избыточной экспрессией CD24, распространенностью и прогрессированием заболевания [26]. Экспрессия CD24 незначительно коррелировала с лимфоваскулярной инвазией опухоли РМП, тогда как CD133 был связан с отдаленными метастазами и агрессивностью опухолевого процесса. Опухолевые клетки с фенотипом стволовых CD133⁺CD24⁺ характерны для более агрессивных форм, низко дифференцированных (highgrade) карцином мочевого пузыря высокой степени злокачественности [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основываясь на небольшом объеме выборки, можно предположить некоторые фенотипические и количественные особенности ОСК в опухолевой ткани и перитуморальной зоне при МНИРМП.

Изучение ОСК является перспективным направлением для изучения онкогенеза и при дальнейшем изучении высока вероятность использования данных маркеров для оценки характера развития рецидива и/или прогрессирования заболевания, а также для новых различных подходов терапии, направленных на устранение клеток с фенотипом ОСК за счет воздействия на поверхностные маркеры и на соответствующие сигнальные пути, которые приводят к возникновению и поддержанию данной популяции клеток. Несмотря на все имеющиеся научные работы, связанные с поиском новых эффективных методов диагностики, изучения ОСК и их влияния на процесс возникновения, метастазирования при РМП – изучены недостаточно, в связи с чем планируется дальнейшее изучение данных клеток с фенотипом стволовых.

Список источников

1. Кит О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Шевченко А. Н., Каплиева И. В., Трипитаки Л. К. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. Экспериментальная и клиническая урология. 2015;(1):20–23.
2. Hakenberg OW (Chair), Compérat E, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N. (Vice-chair) Guidelines Associate: Robinson R. EAU Guidelines on Penile Cancer. European Association of Urology, 2020. Доступно по: <https://uroweb.org/guideline/penile-cancer/>. Дата обращения: 17.01.2022.
3. Дзидзария А. Г., Павлов А. Ю., Гафанов Р. А., Фастовец С. В., Кравцов И. Б. Современные вопросы молекулярной диагностики рака мочевого пузыря. РМЖ 2019;(2):56–60.
4. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадова А.О., 2021, 252 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>. Дата обращения: 17.01.2022.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020, 239 с.
6. Михайленко Д. С., Сергиенко С. А., Заборский И. Н., Сафиуллин К. Н., Серебряный С. А., Сафронова Н. Ю. и др. Роль молекулярно-генетических изменений в прогнозе эффективности адъювантной внутримышечной терапии немешечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Онкоурология. 2018;14(4):124–138. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-4-124-138>
7. Османов Ю. И., Гаилов Ж. А., Турсунов Х. З., Демяшкин Г. А., Барзак Р. И. Молекулярная характеристика уротелиальных карцином мочевого пузыря. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2019;9(2):76–82.
8. Кит О. И., Шевченко А. Н., Комарова Е. Ф., Пакус Д. И., Максимов А. Ю. Влияние сопряжения полиморфизма генов матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов с активностью внеклеточного протеолиза компонентов базальной мембраны на раннее рецидивирование у больных поверхностным раком мочевого пузыря. Уральский медицинский журнал. 2015;(7(130)):73–78.

9. Михайленко Д. С., Перепечин Д. В., Ефремов Г. Д., Сивков А. В., Аполихин О. И. Определение мутаций генов FGFR3 и PIK3CA в ДНК из осадка мочи у больных раком мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология. 2015;(4):38–41.
10. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell*. 2017 Oct 19;171(3):540–556.e25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.007>
11. Segovia C, Martínez-Fernández M, Dueñas M, Rubio C, López-Calderón FF, Costa C, et al. Opposing roles of PIK3CA gene alterations to EZH2 signaling in non-muscle invasive bladder cancer. *Oncotarget*. 2017 Feb 7;8(6):10531–10542. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14453>
12. Сергиенко С. А., Михайленко Д. С., Сафронова Н. Ю., Ефремов Г. Д., Каприн А. Д., Алексеев Б. Я. Особенности профиля соматических мутаций и функционирования внутриклеточных сигнальных путей на различных стадиях рака мочевого пузыря и их значение для терапии. Экспериментальная и клиническая урология. 2020;(1):42–51. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-1-42-51>
13. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):234–241. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>
14. Белякова Л. И., Шевченко А. Н., Сагакянц А. Б., Филатова Е. В. Маркеры рака мочевого пузыря: их роль и прогностическая значимость (обзор литературы). Онкоурология. 2021;17(2):145–156. <https://doi.org/10.17650/17269776-2021-17-2-145-156>
15. Пучинская М. В. Маркеры опухолевых стволовых клеток и их прогностическое значение. Архив патологии 2016;78(2):47–54. <https://doi.org/10.17116/patol201678247-54>
16. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*. 1997 Jul;3(7):730–737. <https://doi.org/10.1038/nm0797-730>
17. Chan KS, Espinosa I, Chao M, Wong D, Ailles L, Diehn M, et al. Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor-initiating cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Aug 18;106(33):14016–14021. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906549106>
18. Yang Z, Li C, Fan Z, Liu H, Zhang X, Cai Z, et al. Single-cell Sequencing Reveals Variants in ARID1A, GPRC5A and MLL2 Driving Self-renewal of Human Bladder Cancer Stem Cells. *Eur Urol*. 2017 Jan;71(1):8–12. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.025>
19. Van Batavia J, Yamany T, Molotkov A, Dan H, Mansukhani M, Batourina E, et al. Bladder cancers arise from distinct urothelial sub-populations. *Nat Cell Biol*. 2014 Oct;16(10):982–991. <https://doi.org/10.1038/ncb3038>
20. Li Y, Lin K, Yang Z, Han N, Quan X, Guo X, et al. Bladder cancer stem cells: clonal origin and therapeutic perspectives. *Oncotarget*. 2017 Sep 12;8(39):66668–66679. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19112>
21. Wu C-T, Lin W-Y, Chang Y-H, Chen W-C, Chen M-F. Impact of CD44 expression on radiation response for bladder cancer. *J Cancer*. 2017;8(7):1137–1144. <https://doi.org/10.7150/jca.18297>
22. Yu X, Lin Y, Yan X, Tian Q, Li L, Lin EH. CD133, Stem Cells, and Cancer Stem Cells: Myth or Reality? *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2011 Dec;7(4):253–259. <https://doi.org/10.1007/s11888-011-0106-1>
23. Shmelkov SV, Butler JM, Hooper AT, Hormigo A, Kushner J, Milde T, et al. CD133 expression is not restricted to stem cells, and both CD133+ and CD133- metastatic colon cancer cells initiate tumors. *J Clin Invest*. 2008 Jun;118(6):2111–2120. <https://doi.org/10.1172/JCI34401>
24. Huang P, Watanabe M, Kaku H, Ueki H, Noguchi H, Sugimoto M, et al. Cancer stem cell-like characteristics of a CD133+ subpopulation in the J82 human bladder cancer cell line. *Mol Clin Oncol*. 2013 Jan;1(1):180–184. <https://doi.org/10.3892/mco.2012.29>
25. Rola RM, Sammour SA-E, Shehab ElDin ZA, Salman MI, Omran TI. Expression of CD133 and CD24 and their different phenotypes in urinary bladder carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2019;11:4677–4690. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S19834>
26. Ortiz-Montero P, Liu-Bordes W-Y, Londoño-Vallejo A, Vernot J-P. CD24 expression and stem-associated features define tumor cell heterogeneity and tumorigenic capacities in a model of carcinogenesis. *Cancer Manag Res*. 2018;10:5767–5784. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S176654>

Информация об авторах:

Белякова Любовь Игоревна ✉ – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7955-3473>, SPIN: 3382-8559, AuthorID: 1080471, ResearcherID: AАН-7729-2020

Шевченко Алексей Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424, ResearcherID: Y-5387-2018, Scopus Author ID: 57192283096

Сагакянц Александр Борисович – к.б.н., доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, ResearcherID: M-8378-2019, Scopus Author ID: 24329773900

Бондаренко Елена Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8522-1026>, SPIN: 3117-4040, AuthorID: 865798, Scopus Author ID: 57200132337

Шульгина Оксана Геннадьевна – младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6828-145X>, SPIN: 9668-3042, AuthorID: 886334

Ульянова Елена Петровна – научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5226-0152>, SPIN: 1243-9475, AuthorID: 759154, Scopus Author ID: 57203357998

Филатова Елена Валерьевна – к.м.н., врач-онколог, научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7904-4414>, SPIN: 7517-1549, AuthorID: 794870, Scopus Author ID: 5719228349

Хомутенко Ирина Анатольевна – к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0003-8044>, SPIN: 5401-5810, AuthorID: 73540

Вклад авторов:

Белякова Л. И. – разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Шевченко А. Н. – анализ клинических данных, научное консультирование, редактирование текста рукописи;
Сагакянц А. Б. – анализ полученных результатов, статистическая обработка данных, редактирование текста рукописи;
Бондаренко Е. С. – работа на проточном цитофлуориметре, анализ полученных результатов;
Филатова Е. В. – редактирование текста рукописи, интерпретация данных;
Шульгина О. Г. – получение клеточной суспензии, преаналитический этап исследования;
Ульянова Е. П. – получение клеточной суспензии, преаналитический этап исследования;
Хомутенко И. А. – редактирование текста рукописи, интерпретация данных.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ПРОИЗВОДНОЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА КАК ЭФФЕКТИВНОЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ СРЕДСТВО В ЛЕЧЕНИИ СИНГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКОГО И МЕЛАНОМЫ

Е. Ф. Комарова^{1,2✉}, А. С. Морковник³, О. Н. Жуковская³, Е. В. Вереникина¹, Н. А. Шевченко¹,
Д. В. Ходакова¹, Л. З. Курбанова¹, М. В. Миндарь¹, Е. В. Заикина¹, А. В. Галина¹

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

3. НИИ ФОХ ЮФУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ katitako@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка влияния производного бензимидазола дигидробромид-2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламино-этилимидазо-[1,2-а] бензимидазола (РУ-185) на рост эпидермоидной карциномы легкого Льюиса и меланомы В16-F10 при внутрижелудочном применении.

Материалы и методы. Для эксперимента использовали мышей линии C57Bl/6j самок, которым подкожно прививали сингенные опухоли: эпидермоидная карцинома легких Льюис (LLC) и меланома В16-F10. РУ-185 вводили внутрижелудочно животным в объеме 0,3 мл в течении 10 дней 1 раз в сутки. Для обеих опухолей в зависимости от разовых доз субстанции для введения выделены группы: 1-я и 4-я – 50 мг/кг, 2-я и 5-я – 220 и 3-я и 6-я – 500 мг/кг. Контрольным группам внутрижелудочно вводили физиологический раствор в аналогичных объемах и по той же схеме. Оценивали показатели: объем опухоли, увеличение продолжительности жизни (Т/С, %) и индекс торможения роста опухоли (ТРО, %). **Результаты.** Для животных с LLC во 2-й группе отмечается увеличение показателя продолжительности жизни (Т/С 162,3 %), а в 3-й показана тенденция к повышению показателя Т/С. В 1-е сутки после окончания лечения во 2-й и 3-й группах ТРО составил 73,0 % и 30,1 % соответственно ($p < 0,05$). На 7-е и 14-е сутки после окончания применения РУ-185 во 2-й и 3-ей группах объемы опухолей меньше в 3,5 и 1,4 раза (на 7-е сутки) и 2,3 и 1,3 раза (на 14-е сутки) соответственно, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). В дозе 220 мг/кг показана полная регрессия опухолей LLC у 20 % животных.

При росте В16-F10 продолжительность жизни во всех группах не различалась. Показаны межгрупповые различия динамики роста опухоли. Выраженные изменения обнаружены в 5-й группе (на 14-е сутки после окончания введения РУ-185 ТРО составил 48,7 %).

Заключение. Исследованная химическая субстанция дигидробромид-2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламино-этилимидазо-[1,2-а] бензимидазола показала противоопухолевую эффективность в отношении сингенных опухолей: эпидермоидной карциномы легкого Льюиса и меланомы В16-F10 при внутрижелудочном введении, что обуславливает проведение дальнейших испытаний РУ-185 как потенциального препарата терапии злокачественных новообразований.

Ключевые слова:

дигидробромид-2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламино-этилимидазо-[1,2-а] бензимидазола, эпидермоидная карцинома легких Льюиса, меланома В16-F10, противоопухолевая эффективность, внутрижелудочное введение

Для корреспонденции:

Комарова Екатерина Федоровна – д.б.н., профессор РАН, заведующая кафедрой биомедицины (и психофизиологии) ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: katitako@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>

SPIN: 1094-3139, AuthorID: 348709

ResearcherID: T-4520-2019

Scopus AuthorID: 55890096600

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Комарова Е. Ф., Морковник А. С., Жуковская О. Н., Вереникина Е. В., Шевченко Н. А., Ходакова Д. В., Курбанова Л. З., Миндарь М. В., Заикина Е. В., Галина А. В. Производное бензимидазола как эффективное противоопухолевое средство в лечении сингенных опухолей легкого и меланомы. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(1): 15-21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-1-2>.

Статья поступила в редакцию 13.12.2021; одобрена после рецензирования 27.01.2022; принята к публикации 14.03.2022.

© Комарова Е. Ф., Морковник А. С., Жуковская О. Н., Вереникина Е. В., Шевченко Н. А., Ходакова Д. В., Курбанова Л. З., Миндарь М. В., Заикина Е. В., Галина А. В., 2022

A BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE AS AN EFFECTIVE ANTITUMOR AGENT IN TERMS OF SYNGENEIC LUNG TUMORS AND MELANOMA TREATMENT

E. F. Komarova^{1,2✉}, A. S. Morkovnik³, O. N. Zhukovskaya³, E. V. Verenikina¹, N. A. Shevchenko¹, D. V. Khodakova¹, L. Z. Kurbanova¹, M. V. Mindar¹, E. V. Zaikina¹, A. V. Galina¹

1. National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

3. Institute of Physical and Organic Chemistry at Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ katitako@gmail.com

ABSTRACT

Purpose of the study. Evaluation of the effect of the benzimidazole derivative dihydrobromide-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-9-diethylamino-ethylimidazo-[1,2-a] benzimidazole (RU-185) on the growth of Lewis lung epidermoid carcinoma and B16-F10 melanoma when administered intragastrically.

Materials and methods. For the experiment, we used female C57Bl/6j mice, which were inoculated subcutaneously with syngeneic tumors: Lewis lung carcinoma (LLC) and B16-F10 melanoma. RU-185 was administered intragastrically to animals in a volume of 0.3 ml for 10 days, 1 time per day. For both tumors, depending on single doses of the substance for administration, groups were divided: 1st and 4th – 50 mg/kg, 2nd and 5th – 220 and 3rd and 6th – 500 mg/kg. The control groups were injected intragastrically with physiological saline in the same volumes and according to the same scheme. The following parameters were assessed: tumor volume, increase in life expectancy (T/S, %) and tumor growth inhibition index (TGI, %).

Results. For animals with LLC in the 2nd group there is an increase in the indicator of life expectancy (T/S 162.3 %), and in the 3rd group there is a tendency to an increase in the T/S indicator. On the 1st day after the end of treatment in the 2nd and 3rd groups TGI was 73.0 % and 30.1 %, respectively ($p < 0.05$). On the 7th and 14th days after the end of the use of RU-185 in the 2nd and 3rd groups the volume of tumors is 3.5 and 1.4 times less (on the 7th day) and 2.3 and 1.3 times (on the 14th day), respectively than in the control group ($p < 0.05$). At a dose of 220 mg/kg, complete regression of LLC tumors was shown in 20 % of animals.

With the growth of B16-F10, the life expectancy of all groups did not differ. Intergroup differences in the dynamics of tumor growth are provided. Highlighted changes were found in the 5th group (on the 14th day after the end of the administration of RU-185, TGI was 48.7 %).

Conclusion. The investigated chemical substance dihydrobromide-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-9-diethylamino-ethylimidazo-[1,2-a] benzimidazole showed antitumor efficacy against syngeneic tumors: Lewis lung epidermoid carcinoma and B16-F10 melanoma when administered intragastrically which leads to further testing of RU-185 as a potential drug for the treatment of malignant neoplasms.

Keywords:

dihydrobromide-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-9-diethylamino-ethylimidazo-[1,2-a] benzimidazole, Lewis lung carcinoma, melanoma B16-F10, antitumor efficacy, intragastric administration

For correspondence:

Ekaterina F. Komarova – Dr. Sci. (Biol.), Professor of the RAS, Head of the Biomedicine Department (and Psychophysiology) Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; leading research fellow, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 29 Nakhichevsky lane, Rostov-on-Don 344022, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: katitako@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>

SPIN: 1094-3139, AuthorID: 348709

ResearcherID: T-4520-2019

Scopus AuthorID: 55890096600

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Komarova E. F., Morkovnik A. S., Zhukovskaya O. N., Verenikina E. V., Shevchenko N. A., Khodakova D. V., Kurbanova L. Z., Mindar M. V., Zaikina E. V., Galina A. V. A benzimidazole derivative as an effective antitumor agent in terms of syngeneic lung tumors and melanoma treatment. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(1): 15-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-1-2>.

The article was submitted 13.12.2021; approved after reviewing 27.01.2022; accepted for publication 14.03.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск мишеней для терапии злокачественных новообразований, несмотря на многочисленные разработки современной онкологии, по-прежнему остается актуальным [1–3]. Выявленные мишени требуют исследования различных средств воздействия на них. Химические субстанции, в частности производные бензимидазола, могут быть полезны и эффективны в терапевтических целях в практической онкологии.

По своей структуре бензимидазол является гетероциклическим соединением, в котором соединены бензольное и имидазольное кольца. Давно известна противоопухолевая эффективность имидазолов, часть из которых, например, дакарбазин, темозоломид, золедроновая кислота, меркаптопурин, нилотиниб, типифарниб и др., используется в онкологической практике при лечении различных онкологических заболеваний [4]. Это противоопухолевое действие имидазолов обусловлено их способностью легко связываться с молекулами белков и разрушать их, а в высоких концентрациях напрямую ингибировать синтез основных компонентов клеточной мембраны [5].

Потенциальное противоопухолевое действие бензимидазола также обусловлено сходством его структуры с природными нуклеотидами, в связи с чем важной мишенью для них является ДНК клеток. Так, триазолобензимидазол способен ингибировать check point kinase 2, играющую важнейшую роль в ответе клетки на повреждение ДНК, и в связи с этим ока-

зывать противоопухолевое действие [6]. Производное бензимидазола 2-[(R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazole-4-carboxamide может подавлять репарацию ДНК путем ингибирования поли (ADP-рибоза) полимеразы (PARP)-1 и -2 [7].

Показано воздействие производных бензимидазола на белок микротрубочек тубулин, при котором происходит нарушение его полимеризации и деполимеризации [8]. Ингибитором β -тубулина является бензимидазола-2-мочевина – было показано ее цитотоксическое действие в отношении обширной панели опухолевых клеток [9; 10]. Обнаружено участие некоторых производных бензимидазола benzimidazole-4,7-diones в активации каспаза-зависимого апоптоза на клеточной линии аденокарциномы легких [11].

Цель исследования: оценка влияния производного бензимидазола дигидробромид-2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламино-этилимидазо-[1,2-а] бензимидазола (PY-185) на рост эпидермоидной карциномы легкого Льюиса и меланомы B16-F10 при внутрижелудочном применении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для эксперимента использовали мышей линии C57Bl/6j самок весом 20–22 грамм. Животные получены из вивария «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область) с ветеринарным свидетельством. Исследование было проведено согласно принципам гуманного отношения

Таблица 1. Дизайн эксперимента

	Группы / Количество животных	Вещество для введения	Дозы, мг/кг	V, мл	Способ введе- ния	Продолжи- тельность введения
LLC	1-я 12 мышей	Дигидробромид-2-(3,4-дигидрокси- фенил)-9-диэтиламино-этилимидазо- [1,2-а] бензимидазола	50	0,3 мл	в/ж	10 дней
	2-я 12 мышей		220			
	3-я 12 мышей		500			
	Контроль 12 мышей	Физиологический раствор	-			
B16-F10	4-я 12 мышей	Дигидробромид-2-(3,4-дигидрокси- фенил)-9-диэтиламино-этилимидазо- [1,2-а] бензимидазола	50	0,3 мл	в/ж	10 дней
	5-я 12 мышей		220			
	6-я 12 мышей		500			
	Контроль 1 12 мышей	Физиологический раствор	-			

Примечание: LLC – эпидермоидная карцинома легкого Льюиса, B16-F10 – меланома, в/ж – внутрижелудочно.

к животным при научных исследованиях согласно Европейской конвенции.

Использовали сингенные опухоли: эпидермоидная карцинома легких Льюис (LLC) и меланома B16-F10. Опухоли были привиты мышам подкожно стандартным способом.

Дизайн эксперимента представлен в таблице 1. Исследуемую химическую субстанцию дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо-[1,2-а] бензимидазола (РУ-185) (патент РФ № 2391979) растворяли в физиологическом растворе и вводили внутривентрикулярно животным с помощью назогастрального зонда в объеме 0,3 мл. Режим введения составлял 10 дней ежедневно 1 раз в сутки.

Выбор доз для изучения противоопухолевого действия обусловлен значением полулетальной токсичности ЛД₅₀, которое определяли при однократном внутривентрикулярном введении аутбредным мышам (ЛД₅₀ составил 1860,4 мг/кг) [12]. В связи с этим, для обеих опухолей в зависимости от разовых доз субстанции для введения выделены группы: 1-я и 4-я – 50 мг/кг, 2-я и 5-я – 220 и 3-я и 6-я – 500 мг/кг. Контрольным группам, которые составили животные с перевитыми опухолями B16-F10 и LLC, внутривентрикулярно вводили физиологический раствор в аналогичных объемах и по той же схеме. Как

выжившим, так и павшим животным проводили necropsy в течение 2 часов после смерти.

Изучение противоопухолевой активности вещества проводили в соответствии с нормативными документами [13; 14] Оценивали следующие показатели: объем опухоли, увеличение продолжительности жизни (Т/С, %), рассчитанное как соотношение средней продолжительности жизни животных, подвергнутых терапии, к контрольным показателям; и рассчитывали индекс торможения роста опухоли (ТРО, %).

Оценку нормальности распределения признаков осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для количественных данных вычисляли медиану и межквартильный диапазон. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни, а в динамике с помощью критерия Вилкоксона. Уровень значимости для использованных методов был установлен как $p \leq 0,05$. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 12.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение РУ-185 у животных-опухоленосителей с LLC вызывало изменение продолжитель-

Таблица 2. Влияние РУ-185 на динамику роста LLC и B16-F10

Номер группы (Разовая доза, мг/кг)	Т/С, %	Объем опухоли (см³), Ме [25-75] (ТРО, %) Сутки после окончания лечения		
		1	7	14
		Опухоль LLC		
1-я (50)	94,3	2,3 [1,9–2,7] ²	8,6 [7,8–9,2] ^{1,2}	10,3 [9,9–10,9] ² (14,8)
2-я (220)	162,3	0,4 [0,2–0,7] ^{1,2} (73,0)	2,1 [1,9–2,3] ^{1,2} (70,0)	4,5 [4,1–5,0] ^{1,2} (55,0) – 80 % живот 0 (100) – 20 % живот
3-я (500)	112,9	1,1 [0,8–1,4] ^{1,2} (30,1)	5,2 [4,8–5,5] ^{1,2} (22,1)	7,4 [6,9–8,0] ^{1,2} (28,6)
Контроль	0	1,6 [1,1–2,1]	6,7 [6,3–7,1]	9,8 [9,3–10,2]
Опухоль меланома B16-F10				
4-я (50)	96, 2	0,4 [0,1–0,9]	2,7 [2,3–3,1]	5,9 [5,3–6,1]
5-я (220)	131,1	0,4 [0,2–0,7]	2,6 [2,3–2,9] (4)	2,4 [1,9–2,7] ^{1,2} (48,7)
6-я (500)	103,1	0,4 [0,1–0,9]	2,1 [1,8–2,4] ² (20,4)	4,5 [3,9–4,9] ² (4,5)
Контроль		0,3 [0,1–0,7]	2,7 [2,1–3,4]	4,7 [3,9–5,1]

Примечание: 1 – различия достоверны относительно контроля ($p < 0,05$); 2 – различия достоверны относительно подгрупп экспериментальной группы ($p < 0,05$).

ности жизни и размеров опухолей у экспериментальных групп (табл. 2). Так, было обнаружено, что при введении разовой дозы 220 мг/кг (2-я группа) отмечается увеличение показателя продолжительности жизни (Т/С 162,3 %). В группе животных, которым вводили дозу 500 мг/кг (3-я группа), была показана тенденция к повышению показателя Т/С, имеющая незначимые различия с животными группы контроля. В 1-й группе показатель продолжительности жизни был снижен в сравнении с контролем.

Исследование динамики роста подкожного опухолевого узла LLC при применении РУ-185 выявило различия в исследуемых группах. В 1-е сутки после окончания лечения во 2-й и 3-й группах показатель торможения роста опухоли свидетельствовал о снижении размера первичного очага и составил 73,0 % и 30,1 % соответственно ($p < 0,05$) (табл. 2). На 7-е и 14-е сутки после окончания применения РУ-185 во 2-й и 3-ей группах объемы опухолей были статистически значимо меньше в 3,5 и 1,4 раза (на 7-е сутки) и 2,3 и 1,3 раза (на 14-е сутки) соответственно, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). При применении дозы 220 мг/кг показана полная регрессия опухолей LLC у 20 % животных, что подтвердили результаты некропсии. При этом, в 1-й группе отмечалась тенденция к росту опухоли, однако статистически значимых различий в сравнении контрольной группой выявлено не было.

При анализе результатов исследования роста подкожной меланомы B16-F10 мы показали, что продолжительность жизни всех экспериментальных групп не отличалась от контрольной группы ($p > 0,05$) (табл. 2). Показатель Т/С у животных-опухоленосителей с меланомой B16-F10 при применении РУ-185 составил в 4-й, 5-й и 6-й группах соответственно 96,2; 131,1 и 103,1 %.

Анализ динамики роста опухоли B16-F10 показал межгрупповые различия. В группе с разовой дозой РУ-185 50 мг/кг введение вещества не влияло на рост подкожного узла, показатели размеров опухоли на всех этапах были подобны контрольной группе. Наиболее выраженные изменения были показаны в группе с разовой дозой 220 мг/кг (5-я). Так, на 14-е сутки после окончания введения РУ-185 показатель ТРО составил 48,7 %, что говорит о снижении размеров опухоли в сравнении с контрольной группой (в 2 раза при $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованная химическая субстанция дигидробромид-2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламино-этилимидазо-[1,2-а] бензимидазола (РУ-185) показала противоопухолевую эффективность в отношении сингенных перевиваемых опухолей: эпидермоидной карциномы легкого Льюиса и меланомы B16-F10. Показано, что при внутрижелудочном введении субстанции в разовой дозе 220 мг/кг в течении 10 дней отмечено достоверное уменьшение размеров опухолей. У животных с меланомой B16-F10 достоверное снижение объемов опухоли происходит на 14-е сутки после окончания введения субстанции. В отличие от меланомы, у животных с эпидермоидной карциномой легкого в дозе 220 мг/кг РУ-185 оказывает выраженное торможение роста подкожного опухолевого узла уже в первые сутки после окончания применения субстанции.

Различия в эффективности исследуемой субстанции мы объясняем особенностями метаболических фенотипов опухолей. Метаболические фенотипы меланомы демонстрируют динамизм между гликолизом и окислительным фосфорилированием, что дает преимущество в выживании опухолевых клеток и в формировании химиорезистентности [15; 16]. Более того, одновременная активация как окислительного фосфорилирования, так и гликолиза (метаболический симбиоз) жизненно важна для прогрессирования меланомы [15; 16]. При этом, метаболизм клеток рака легкого характеризуется активацией ферментов окисления глюкозы, что свидетельствует о его гликолитическом фенотипе [17]. Наряду с активацией гликолиза для рака легкого показано повышение интенсивности других процессов, связанных с глюкозой, таких как глюконеогенез, цикл трикарбоновых кислот [17].

Таким образом, выявленная противоопухолевая эффективность дигидробромид-2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламино-этилимидазо-[1,2-а] бензимидазола обуславливает проведение дальнейших испытаний РУ-185 как потенциального препарата терапии злокачественных новообразований. Однако, для выявления механизма его противоопухолевого действия необходимы дальнейшие исследования.

Список источников

1. Кит О. И., Шапошников А. В., Златник Е. Ю., Никипелова Е. А., Новикова И. А. Местный клеточный иммунитет при аденокарциноме и полипах толстой кишки. Сибирское медицинское обозрение. 2012;(4(76)):11–16.
2. Кит О. И., Франциянц Е. М., Никипелова Е. А., Комарова Е. Ф., Козлова Л. С., Таварян И.С. и др. Изменения маркеров пролиферации, неоангиогенеза и системы активации плазминогена в ткани рака прямой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;(2(114)):40–45.
3. Шатова О. П., Комарова Е. Ф., Ищенко Р. В., Комарова Е. Ю. Особенности метаболизма глюкозы в опухолевой ткани и сыворотке крови при раке молочной железы. Современные проблемы науки и образования. 2020;(2):117. <https://doi.org/10.17513/spno.29634>
4. Ali I, Lone MN, Aboul-Enein HY. Imidazoles as potential anticancer agents. Medchemcomm. 2017 Sep 1;8(9):1742–1773. <https://doi.org/10.1039/c7md00067g>
5. Shalini K, Sharma PK, Kumar N. Imidazole and its biological activities: A review. Chem. Sin. 2010;1:36–47.
6. Silva-Santisteban MC, Westwood IM, Boxall K, Brown N, Peacock S, McAndrew C, et al. Fragment-based screening maps inhibitor interactions in the ATP-binding site of checkpoint kinase 2. PLoS One. 2013;8(6):e65689. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065689>
7. Penning TD, Zhu G-D, Gandhi VB, Gong J, Liu X, Shi Y, et al. Discovery of the Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor 2-[(R)-2-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazole-4-carboxamide (ABT-888) for the treatment of cancer. J Med Chem. 2009 Jan 22;52(2):514–523. <https://doi.org/10.1021/jm801171j>
8. Torres FC, García-Rubiño ME, Lozano-López C, Kawano DF, Eifler-Lima VL, von Poser GL, et al. Imidazoles and benzimidazoles as tubulin-modulators for anti-cancer therapy. Curr Med Chem. 2015;22(11):1312–1323. <https://doi.org/10.2174/0929867322666150114164032>
9. Wang W, Kong D, Cheng H, Tan L, Zhang Z, Zhuang X, et al. New benzimidazole-2-urea derivatives as tubulin inhibitors. Bioorg Med Chem Lett. 2014 Sep 1;24(17):4250–4253. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.07.035>
10. Khattab M. Theoretical study of the geometric and electronic characterization of carbendazim-based drug (Nocodazole). Heliyon. 2020 Jun;6(6):e04055. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04055>
11. Błaszczak-Świątkiewicz K, Olszewska P, Mikiciuk-Olasik E. Biological approach of anticancer activity of new benzimidazole derivatives. Pharmacol Rep. 2014 Feb;66(1):100–106. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.01.001>
12. ГОСТ 32296-2013. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. М., 2014
13. ГОСТ 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. М., 2015.
14. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А. Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2013, 944 с.
15. Kumar PR, Moore JA, Bowles KM, Rushworth SA, Moncrieff MD. Mitochondrial oxidative phosphorylation in cutaneous melanoma. Br J Cancer. 2021 Jan;124(1):115–123. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01159-y>
16. Neagu M. Metabolic Traits in Cutaneous Melanoma. Front Oncol. 2020 May 19;10:851. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00851>
17. Vanhove K, Graulus G-J, Mesotten L, Thomeer M, Derveaux E, Noben J-P, et al. The Metabolic Landscape of Lung Cancer: New Insights in a Disturbed Glucose Metabolism. Front Oncol. 2019 Nov 15;9:1215. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01215>

Информация об авторах:

Комарова Екатерина Федоровна ✉ – д.б.н., профессор РАН, заведующая кафедрой биомедицины (и психофизиологии) ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>, SPIN: 1094-3139, AuthorID: 348709, ResearcherID: T-4520-2019, Scopus AuthorID: 55890096600

Морковник Анатолий Савельевич – д.х.н., главный научный сотрудник, заведующий лабораторией органического синтеза НИИ ФОХ ЮФУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9182-6101>, SPIN: 5481-1540, AuthorID: 147421, ResearcherID: A-6380-2016, Scopus Author ID: 6507212943

Жуковская Ольга Николаевна – к.х.м., старший научный сотрудник НИИ ФОХ ЮФУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2485-2139>, SPIN: 1923-4580, AuthorID: 1057560, ResearcherID: R-3988-2016, Scopus Author ID: 16485855000

Вереникина Екатерина Владимировна – д.м.н., заведующая отделением онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269, Scopus AuthorID: 57194271506

Комарова Е. Ф.[✉], Морковник А. С., Жуковская О. Н., Вереникина Е. В., Шевченко Н. А., Ходакова Д. В., Курбанова Л. З., Миндарь М. В., Заикина Е. В., Галина А. В. / Производное бензимидазола как эффективное противоопухолевое средство в лечении сингенных опухолей легкого и меланомы

Шевченко Наталья Алексеевна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2616-0953>, SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424

Ходакова Дарья Владиславовна – младший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>, SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414

Курбанова Луиза Зулкаидовна – младший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3436-1325>, SPIN: 9060-4853, AuthorID: 1020533

Миндарь Мария Вадимовна – младший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-9210>, SPIN: 5148-0830, AuthorID: 1032029

Заикина Екатерина Владиславовна – младший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0088-2990>, SPIN: 4000-4369, AuthorID: 1045258

Галина Анастасия Владимировна – младший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>, SPIN: 9171-4476, AuthorID: 1071933

Вклад авторов:

Комарова Е. Ф. – концепция и дизайн исследования, написание текста, научное редактирование, обработка материала, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

Морковник А. С. – синтез субстанции, написание текста, научное редактирование, обработка материала, анализ и интерпретация данных;

Жуковская О. Н. – синтез субстанции, анализ и интерпретация данных;

Вереникина Е. В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, научное редактирование;

Шевченко Н. А. – статистическая обработка результатов, подготовка статьи;

Ходакова Д. В. – работа с животными, обработка материала;

Курбанова Л. З. – работа с животными, работа с литературой;

Миндарь М. В. – работа с животными, обработка материала;

Заикина Е. В. – работа с литературой, подготовка статьи;

Галина А. В. – работа с животными, техническое редактирование.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОБЛАСТОМ ЗАБРЮШИННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ. ОПЫТ КЛИНИКИ

С. А. Кузнецов[✉], Е. Н. Колесников, А. Н. Шевченко, Ю. Ю. Козель, Г. А. Мкртчян,
М. В. Старжецкая, А. И. Беспалова, Е. Е. Пак, Д. Ю. Юрченко, О. П. Поповян

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ kuznecov1978@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Проанализировать собственный опыт хирургического лечения нейробластом забрюшинного пространства у детей и влияние радикальности хирургического лечения на исход заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 35 пациентов, проходивших лечение в отделении детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с 2016 по 2018 гг. с нейробластомами забрюшинного пространства. Средний возраст пациентов составил 3,3 года. Из них было 14 девочек и 21 мальчик. Хирургическое лечение проведено 32 пациентам. У 3 больных отмечена прогрессия заболевания на фоне проводимой неоадьювантной ПХТ. Изначально оперативное вмешательство было выполнено 5 больным, остальным пациентам проводилась чрескожная трепанбиопсия с иммуногистохимическим исследованием и последующей неоадьювантной полихимиотерапией. В раннем послеоперационном периоде осложнений не отмечено ни у одного пациента.

В статье нами представлен собственный опыт хирургического лечения пациентов детского возраста с нейробластомами забрюшинного пространства.

Результаты. Пациенты наблюдаются в сроках от 12 до 24 мес. Из 28 пациентов, прооперированных радикально, живы без признаков рецидива и прогрессии заболевания 23. У 2 больных возник рецидив опухоли, им проведена противорецидивная ПХТ и ДГТ. В настоящее время пациенты находятся в ремиссии. У 3 пациентов отмечалась системная прогрессия заболевания, связанная с первично-генерализованным процессом

Заключение. Применение современных хирургических техник и инструментария позволяет в большом проценте случаев добиться радикального хирургического лечения при местно-распространенных формах нейробластомы.

Ключевые слова:

пациенты детского возраста, нейробластомы забрюшинного пространства, хирургическое лечение, неоадьювантная полихимиотерапия, радикальное удаление опухоли, прогрессия

Для корреспонденции:

Кузнецов Сергей Алексеевич – к.м.н., заведующий отделением детской онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: kuznecov1978@mail.ru

SPIN: 4104-3755, AuthorID: 736961

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Кузнецов С. А., Колесников Е. Н., Шевченко А. Н., Козель Ю. Ю., Мкртчян Г. А., Старжецкая М. В., Беспалова А. И., Пак Е. Е., Юрченко Д. Ю., Поповян О. П. Хирургическое лечение нейробластом забрюшинной локализации у детей. Опыт клиники. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(1):22-30. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-1-3>.

Статья поступила в редакцию 13.08.2021; одобрена после рецензирования 28.01.2022; принята к публикации 14.03.2022.

© Кузнецов С. А., Колесников Е. Н., Шевченко А. Н., Козель Ю. Ю., Мкртчян Г. А., Старжецкая М. В., Беспалова А. И., Пак Е. Е., Юрченко Д. Ю., Поповян О. П., 2022

SURGICAL TREATMENT OF RETROPERITONEAL NEUROBLASTOMA IN CHILDREN. CLINICAL EXPERIENCE

S. A. Kuznetsov[✉], E. N. Kolesnikov, A. N. Shevchenko, Yu. Yu. Kozel, G. A. Mkrtchyan, M. V. Starzhetskaya, A. I. Bespalova, E. E. Pak, D. Yu. Yurchenko, O. P. Popovyan

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ kuznecov1978@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Was to analyze our experience of surgical treatment of retroperitoneal neuroblastoma in children and the influence of radical surgical treatment on the disease outcomes.

Materials and methods. The study included 35 patients (14 girls and 21 boys, mean age 3.3 years) receiving treatment for retroperitoneal neuroblastoma at the Department of Pediatric Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, in 2016–2018. 32 patients underwent surgical treatment. The disease progression during neoadjuvant polychemotherapy was registered in 3 patients. Initially, surgery was performed in 5 patients; the rest of the patients underwent percutaneous trepan biopsy with immunohistochemical testing and subsequent neoadjuvant polychemotherapy. No patients developed complications in the early postoperative period.

In the article, we present our experience in the surgical treatment of pediatric patients with retroperitoneal neuroblastomas.

Results. Patients have been observed during 12 to 24 months. 23 of 28 radically operated patients are alive and have no signs of the disease recurrence or progression. 2 patients developed tumor recurrence and received anti-recurrence PCT and DGT. Currently the patients are in remission. 3 patients showed systemic progression due to primarily advanced disease.

Conclusion. Administration of modern surgical techniques and instrumentation allows radical surgical treatment for a large percentage of patients with locally advanced neuroblastoma.

Keywords:

pediatric patients, retroperitoneal neuroblastomas, surgical treatment, neoadjuvant polychemotherapy, radical tumor removal, progression

For correspondence:

Sergey A. Kuznetsov – Cand. Sci. (Med.), head of the Department of Pediatric Oncology No. 2, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: kuznecov1978@mail.ru

SPIN: 4104-3755, AuthorID: 736961

Funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kuznetsov S. A., Kolesnikov E. N., Shevchenko A. N., Kozel Yu. Yu., Mkrtchyan G. A., Starzhetskaya M. V., Bespalova A. I., Pak E. E., Yurchenko D. Yu., Popovyan O. P. Surgical treatment of retroperitoneal neuroblastoma in children. Clinical experience. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(1):22-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-1-3>.

The article was submitted 13.08.2021; approved after reviewing 28.01.2022; accepted for publication 14.03.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома является самой распространенной опухолью периферической нервной системы, встречающейся в детском возрасте. Заболеваемость нейробластомой составляет 7–8 % от всех злокачественных опухолей детского возраста [1; 2]. Локализуется нейробластома, преимущественно, в забрюшинном пространстве, реже – в средостении и на шее. Источником развития опухоли в забрюшинном пространстве служит надпочечник в 32 % случаев, симпатические ганглии, расположенные паравертебрально в 28 % случаев. [3–6]. Биологическое разнообразие нейробластом, связанное с генетическими мутациями или их отсутствием, существенно влияет на клиническое течение заболевания. Известны случаи спонтанной регрессии опухоли. Особенно это характерно для детей в возрасте до 1 года. Так, по данным различных авторов спонтанная регрессия опухоли у детей до 1 года происходит в 50–70 % случаев [7; 8]. В то же время, наличие амплификации гена N-мус, делеции в локусе 1р36, а также возраст ребенка старше

1 года являются неблагоприятными факторами, и бессобытийная выживаемость у данной группы пациентов, по данным многочисленных исследований, не превышает 40 % [1; 9].

Разнообразное течение нейробластом в детском возрасте, от спонтанной регрессии до активной прогрессии, диктует необходимость различных подходов к лечению данной патологии. Интенсификация терапии у пациентов группы высокого риска позволяет добиться более существенных результатов в лечении. Так, различными авторами предлагается использование системной радиотерапии с применением ¹³¹I-MIBG, высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией полипотентных стволовых клеток [10–13].

Особые сложности вызывает хирургическое лечение нейробластом забрюшинного пространства, в частности, местнораспространенных форм, обусловленных вовлечением в процесс магистральных сосудов и смежных органов [1; 14]. До сих пор остается дискуссионным вопрос о целесообразности радикального удаления опухоли при большом риске развития хирургических осложнений, у паци-

Таблица 1. Характеристика пациентов по распространенности опухолевого процесса

Критерии характеристики опухолевого процесса	Количество пациентов			
	Надпочечник		Паравертебрально	
Локализация первичной опухоли	12 (34,3 %)		23 (65,7 %)	
Распространенность опухолевого процесса	Локализованная форма		Генерализованная форма	
	25 (71,4 %)		10 (28,6 %)	
Группа риска	Средняя		Высокая	
	16 (45,8 %)		19 (54,2 %)	
Стадирование по INSS	St I	St II	St III	St IV
	2 (5,7 %)	9 (25,7 %)	14 (40 %)	10 (28,6 %)

Таблица 2. Радиологические (по КТ или МРТ) факторы риска (IDRFs) для пациентов с нейробластомой брюшной полости/забрюшинного пространства согласно INRG

1 группа	Опухоль инфильтрирующая воротную вену и/или гепатодуоденальную связку, включающая в себя ветви верхней брыжеечной артерии корня брыжейки, включающая в себя чревный ствол и/или ствол верхней брыжеечной артерии, инфильтрирующая одну или обе почечных ножки, включающая в себя аорту и/или НПВ, включающая в себя подвздошные сосуды тазовая опухоль в области седалищной вырезки
2 группа	Опухоль с распространением в спинномозговой канал (независимо от уровня) распространение на более чем 1/3 спинномозгового канала в аксиальной проекции и/или не прослеживается лептоменингеальное пространство и/или сигнал от спинного мозга патологически изменен
3 группа	Инфильтрирует окружающие органы и структуры перикард, диафрагму, почку, печень, панкреатодуоденальную зону, брыжейку

ентов с генерализованными формами нейробластом, не позволяющих вовремя начать системную терапию. По данным ряда авторов, радикальное удаление опухоли (более 95 % объема) улучшает результаты лечения пациентов группы высокого риска [15–19], другие авторы говорят о нецелесообразности тотального удаления нейробластомы при высоком риске интра- и послеоперационных осложнений, так как нейробластома группы высокого риска является системным процессом с возможным метастатическим поражением печени, костного мозга и костей [20–22].

Цель исследования: проанализировать собственный опыт хирургического лечения нейробластом забрюшинного пространства у детей и влияние радикальности хирургического лечения на исход заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 35 пациентов, проходивших лечение в отделении детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с 2016 по 2018 гг. Средний возраст пациентов составил 3,3 года. Из них было 14 девочек и 21 мальчик. Стадирование опухолевого процесса проводилось согласно критериям INSS. Всем пациентам лечение проводилось в соответствии с протоколом NB 2004. По локализации опухоли у 12 пациентов (34,3 %) первичная опухоль была обнаружена в проекции одного из надпочечников, у 23 (65,7 %) имело место паравертебральное распространение опухоли по ходу магистральных сосудов. У 10 пациентов (28,6 %) отмечалась первичная генерализация опухолевого процесса с метастазами в печень, в кости и в кост-

ный мозг, и у 25 пациентов (71,4 %) наблюдались локализованные стадии заболевания. Наибольшее число пациентов было с 3 стадией заболевания – 14 больных (40 %), с 4 стадией – 10 больных (28,6 %), со 2 стадией – 9 больных (25,7 %), и с 1 стадией 2 пациента (5,7 %). Высокая группа риска определялась у 54,2 % пациентов, средняя группа риска у 44,8 % пациентов. Характеристика пациентов по распространенности процесса представлена в таблице 1.

Хирургическое лечение проведено 32 пациентам. У 3 больных отмечена прогрессия заболевания на фоне проводимой неoadъювантной ПХТ.

Изначально оперативное вмешательство было выполнено 5 больным, остальным пациентам проводилась чрескожная трепанбиопсия с иммуногистохимическим исследованием и последующей неoadъювантной полихимиотерапией.

При планировании хирургического вмешательства мы пользовались данными спиральной компьютерной томографии с ангиографией, данными магниторезонансной томографии и ультразвуковым исследованием брюшной полости и забрюшинного пространства. Принимались во внимание факторы риска оперативного вмешательства при визуализации (IDRF), описанные в руководстве по визуализации и стадированию нейробластомы International Neuroblastoma Risk Group (INRG) [23] и характеризующие вовлечение магистральных сосудов и других смежных органов в опухолевый процесс. На рисунке 1 схематично показана взаимосвязь опухоли и магистральных сосудов при отсутствии факторов риска при визуализации (IDRF) и при их наличии.

В таблице 2 представлены развернутые радиологические критерии включения пациентов в группу с факторами риска при визуализации согласно INRG.

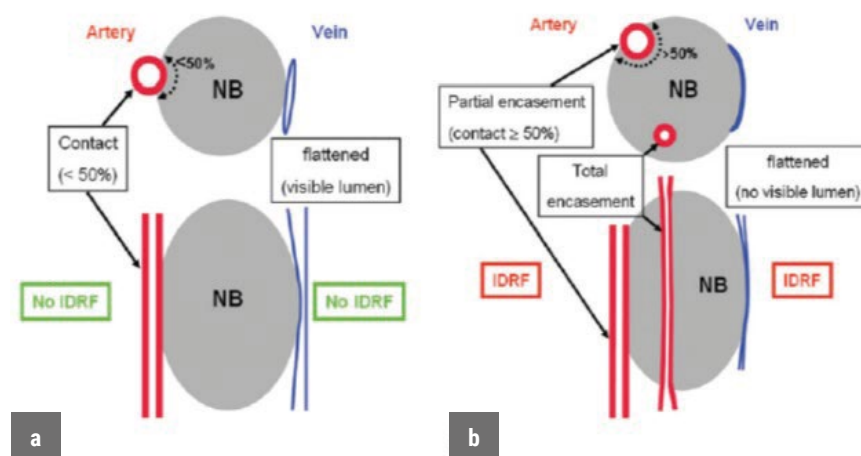


Рис. 1. Схема соотношения опухоли и магистральных сосудов при отсутствии факторов риска (IDRF) (a) и их наличии (b) (Monclair T, Brodeur G.M., 2009).

Среди прооперированных пациентов у 12 отсутствовали факторы риска при визуализации и у 19 отмечалось их наличие. На рисунке 2 представлена частота вовлечения в опухолевый процесс магистральных сосудов и смежных органов. Чаще в процесс были вовлечены сосуды почечной ножки, аорта, верхне-брыжеечная артерия.

В качестве наглядных примеров оценки факторов риска при визуализации приводим 2 клинических примера.

Клинический пример 1. Пациент К. 5 лет с диагнозом «недифференцированная нейробластома забрюшинного пространства с метастазами в кости.

St IV», группа высокого риска. На представленных снимках компьютерного томографа (рис. 3, 4) видно сокращение опухолевой массы в забрюшинном пространстве после неoadъювантной полихимиотерапии. Остаточная опухоль вовлекала в процесс с муфтообразным охватыванием аорты, почечные артерии с обеих сторон. Опухоль также охватывала нижнюю брыжеечную артерию, распластывала на себе левую почечную вену.

На рисунке 5 представлен интраоперационный снимок после удаления опухоли со скелетированными магистральными сосудами забрюшинного пространства. В данном случае опухоль удалена тотально.

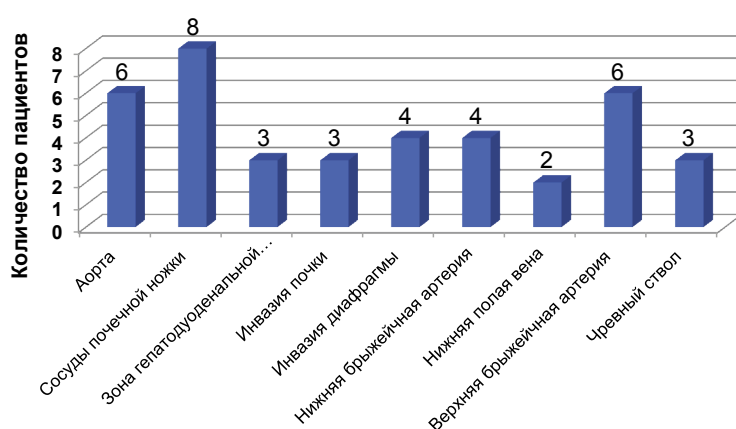


Рис. 2. Частота вовлечения в опухолевый процесс магистральных сосудов и смежных органов.

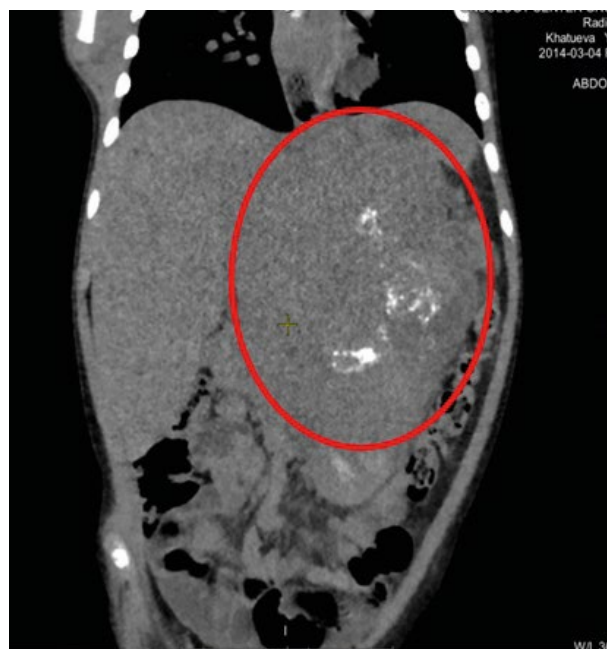


Рис. 3. Снимки компьютерной томограммы до 6 курсов полихимиотерапии пациента К. Первичная распространенность опухоли до индукционной полихимиотерапии.



Рис. 4. Снимки компьютерной томограммы (распространенность опухоли) после 6 курсов полихимиотерапии пациента К.

Клинический пример 2. Больной Б. 4 лет с диагнозом «ганглионейробластома забрюшинного пространства». Случайная находка при УЗ исследовании брюшной полости. По данным МРТ исследования, нами не обнаружено классических факторов риска при визуализации. На снимках компьютерной томографии, представленных на рисунке 6, видно, что все магистральные сосуды только прилежат к опухоли, без их муфтообразного охватывания, однако зона расположения между сосудами – это нижняя полая вена, почечные сосуды, элементы гепатодуоденальной связки, аорта, верхняя брыжеечная артерия – вызывает не меньше сложностей, чем при операциях у пациентов с факторами риска при визуализации. Для того, чтобы добраться до этой опухоли, пришлось выделять все элементы гепатодуоденальной связки, отделять нижнюю полую вену, выделять верхне-брыжеечную артерию (рис. 7). Поэтому факторы риска при визуализации являются весьма условными, однако помогают хирургу в адекватной оценке возможностей радикального хирургического лечения.

Применение во время хирургических вмешательств высокотехнологичного хирургического оборудования (ультразвуковой скальпель, совре-

менные биполярные электрокоагулирующие инструменты) позволило минимизировать объем кровопотери и травматизацию здоровых тканей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам проведенных операций, в 25 случаях (78,3 %) нами выполнено тотальное удаление опухоли, в 3 случаях (9,3 %) – удаление более 95 % опухоли и в 4 случаях (12,4 %) выполнено субтотальное удаление опухоли от 50 до 95 % опухолевой массы. Менее 50 % опухоли не удалялось ни в одном случае.

Из осложнений можно отметить развитие интраоперационных кровотечений у 7 пациентов, которые развились из немагистральных сосудов и были остановлены путем лигирования или же электрокоагуляции. Объем кровопотери в этих случаях не превышал 20 % ОЦК.

Также, по мнению многих авторов, к осложнениям операции относятся и нефрэктомии. Из 32 прооперированных пациентов нефрэктомия была выполнена двоим в связи с муфтообразным охватыванием почки опухолью. При подготовке к операции этим пациентам заранее планировалось выполнить нефрэктомию.

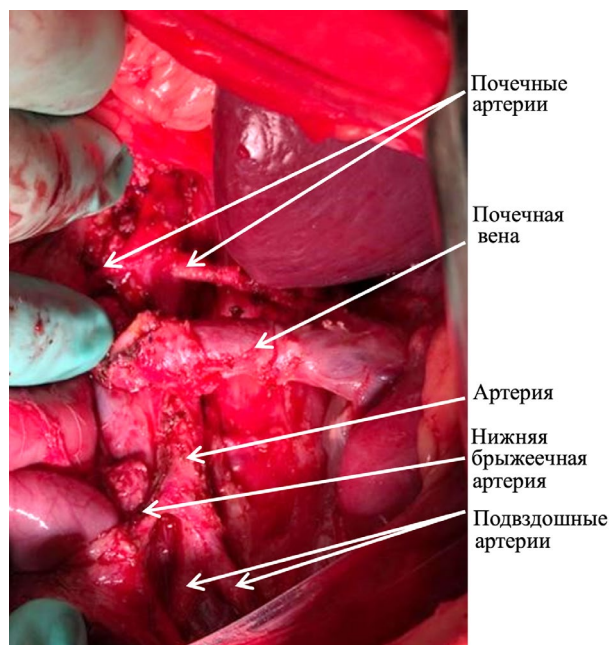


Рис. 5. Интраоперационный снимок после удаления опухоли.



Рис. 6. Снимок магнитно-резонансной томографии пациента Б. до хирургического лечения.

В раннем послеоперационном периоде осложнений не отмечено ни у одного пациента. В позднем послеоперационном периоде спустя 2 месяца после операции у одного пациента было выявлено нарушение кровоснабжения контрлатеральной почки. Причина этого осложнения не связана с техническим этапом оперативного вмешательства, поскольку во время операции работали на сосудах почки на стороне поражения, а контрлатеральная почка и её сосуды оставались интактны.

Пациенты наблюдаются в сроках от 12 до 24 мес. Из 28 пациентов, прооперированных радикально, живы без признаков рецидива и прогрессии заболевания 23. У 2 больных возник рецидив опухоли, им проведена противорецидивная ПХТ и ДГТ. В настоящее время пациенты находятся в ремиссии. У 3 пациентов отмечалась системная прогрессия заболевания.

Из 4 пациентов, прооперированных нерадикально, только 2 наблюдаются без признаков продолженного роста опухоли и генерализации.

Все пациенты, у которых отмечено рецидивирование или прогрессия опухолевого процесса – 9 больных, – относились к группе высокого риска.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ряд авторов указывают, что не отмечено существенной разницы в 5-летней безрецидивной выживаемости среди пациентов, которым были выполнены полная или неполная резекции [24–26].

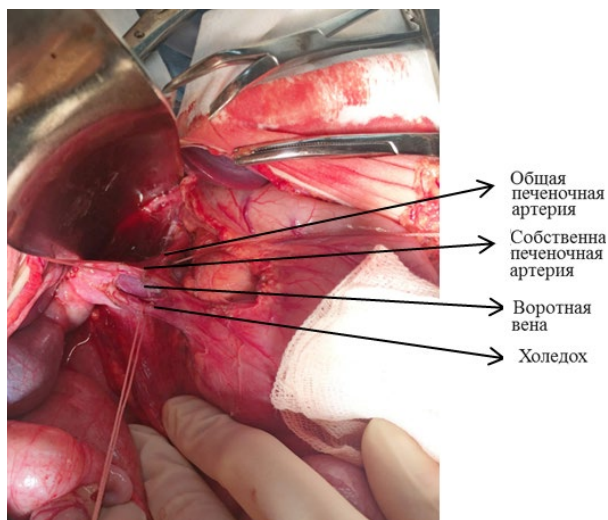


Рис. 7. Интраоперационный снимок после удаления опухоли. Пациент Б.

При этом имеются публикации, доказывающие, что хирургическое лечение должно быть в форме полной резекции опухоли, а случаи частичной резекции сопряжены с высоким риском рецидива заболевания, необходимостью тщательного наблюдения и возможным применением лучевой терапии [27]. По нашим данным, развитие рецидивирования и прогрессирования заболевания возникало только у пациентов группы высокого риска, что говорит в пользу системности заболевания и влияния на прогрессирование таких факторов, как распространенность первичного процесса и наличие генетических мутаций, а именно, амплификации MYC-N, делеции 1p36, позволяющих стратифицировать пациента в высокую группу риска. Развитие рецидивов и прогрессии заболевания у радикально прооперированных пациентов говорит в пользу отсутствия значимости радикализма хирургического вмешательства. Однако, достоверно можно говорить об этом, проведя рандомизированное исследование на значительно большем количестве материала. И все же после радикально проведенной операции, остается меньше вопросов о дальнейшей тактике лечения и ведения пациентов с нейробластомой, тем более, что применение современных хирургических техник позволяет добиться радикализма хирургического лечения с минимизацией рисков осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Применение современных хирургических техник и инструментария позволяет в большом проценте случаев добиться радикального хирургического лечения при местно-распространенных формах нейробластомы без угрозы развития серьезных осложнений.

2. Правильное планирование хирургического вмешательства с учетом факторов риска при визуализации позволяет минимизировать интраоперационные и послеоперационные осложнения.

3. Учитывая системность поражения при нейробластоме, нецелесообразно проведение радикальной операции с тотальным удалением опухоли, сопровождающейся развитием осложнений, не позволяющих вовремя начать проведение системной терапии.

Список источников

1. Пролесковская И. В., Назарук С. И., Конопля Н. Е. Локальный контроль для пациентов с нейробластомами группы высокого риска: в рамках протокола NB2004М (Республика Беларусь). Онкологический журнал. 2017;11(2(42)):21–27.
2. Казанцев А. П. Нейробластома. Современные представления о стадировании и прогнозе. Вестник ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». 2015;26(3):3–22.
3. Дурнов Л. А. Злокачественные опухоли у детей раннего возраста. М., Мед., 1984.
4. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse S, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). National Cancer Institute, Bethesda, 2012.
5. Gurney JG, Ross JA, Wall DA, Bleyer WA, Severson RK, Robison LL. Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992. J Pediatr Hematol Oncol. 1997 Oct;19(5):428–432. <https://doi.org/10.1097/00043426-199709000-00004>
6. Esiashvili N, Anderson C, Katzenstein HM. Neuroblastoma. Curr Probl Cancer. 2009 Dec;33(6):333–360. <https://doi.org/10.1016/j.crrproblcancer.2009.12.001>
7. Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, Naranjo A, McGrady PW, Geiger JD, et al. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study. Ann Surg. 2012 Oct;256(4):573–580. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31826cbbbd>
8. Hero B, Simon T, Spitz R, Ernestus K, Gnekow AK, Scheel-Walter H-G, et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. J Clin Oncol. 2008 Mar 20;26(9):1504–1510. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.3349>
9. Хижников А. В., Казанцев А. П. Лечение пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Онкопедиатрия. 2017;4(2):131–140. <https://doi.org/10.15690/onco.v4i2.1707>
10. Garaventa A, Bellagamba O, Lo Piccolo MS, Milanaccio C, Lanino E, Bertolazzi L, et al. 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG) therapy for residual neuroblastoma: a mono-institutional experience with 43 patients. Br J Cancer. 1999 Dec;81(8):1378–1384. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6694223>
11. Hutchinson RJ, Sisson JC, Miser JS, Zasadny KR, Normolle DP, Shulkin BL, et al. Long-term results of [131I]metaiodobenzylguanidine treatment of refractory advanced neuroblastoma. J Nucl Biol Med. 1991 Dec;35(4):237–240.
12. Pasqualini C, Dufour C, Goma G, Raquin M-A, Lapierre V, Valteau-Couanet D. Tandem high-dose chemotherapy with thiopeta and busulfan-melphalan and autologous stem cell transplantation in very high-risk neuroblastoma patients. Bone Marrow Transplant. 2016 Feb;51(2):227–231. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.264>
13. Sung KW, Son MH, Lee SH, Yoo KH, Koo HH, Kim JY, et al. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with high-risk neuroblastoma: results of SMC NB-2004 study. Bone Marrow Transplant. 2013 Jan;48(1):68–73. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.86>
14. Кит О. И., Кузнецов С. А., Колесников Е. Н., Мкртчян Г. А., Старжецкая М. В., Беспалова А. И. и др. Опыт хирургического лечения местно-распространенных форм нейробластомы забрюшинного пространства. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019;6(S1):127.
15. La Quaglia MP, Kushner BH, Su W, Heller G, Kramer K, Abramson S, et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. J Pediatr Surg. 2004 Mar;39(3):412–417. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2003.11.028>
16. Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB, London WB, Matthay KK, Haase GM. Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. J Pediatr Surg. 2004 Jun;39(6):931–936. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.02.041>
17. La Quaglia MP, Kushner BH, Heller G, Bonilla MA, Lindsley KL, Cheung NK. Stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age: gross total resection and clinical outcome. J Pediatr Surg. 1994 Aug;29(8):1162–1165. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(94\)90301-8](https://doi.org/10.1016/0022-3468(94)90301-8)
18. Kushner BH, Kramer K, LaQuaglia MP, Modak S, Yataghene K, Cheung N-KV. Reduction from seven to five cycles of intensive induction chemotherapy in children with high-risk neuroblastoma. J Clin Oncol. 2004 Dec 15;22(24):4888–4892. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.02.101>
19. Tsuchida Y, Kaneko M. Surgery in pediatric solid tumors with special reference to advanced neuroblastoma. Acta Paediatr Taiwan. 2002 Apr;43(2):67–71.
20. Von Schweinitz D, Hero B, Berthold F. The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma. Eur J Pediatr Surg. 2002 Dec;12(6):402–409. <https://doi.org/10.1055/s-2002-36952>

21. Castel V, Tovar JA, Costa E, Cuadros J, Ruiz A, Rollan V, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg*. 2002 Nov;37(11):1574–1578. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.36187>
22. Simon T, Häberle B, Hero B, von Schweinitz D, Berthold F. Role of surgery in the treatment of patients with stage 4 neuroblastoma age 18 months or older at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 20;31(6):752–758. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.9339>
23. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 10;27(2):298–303. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6876>
24. Казанцев А. П., Хижников А. В., Матинян Н. В., Давыдов М. И. Ганглионейробластома правого гемиторакса у ребенка 2 лет. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2015;26(3):88–91.
25. Häberle B, Hero B, Berthold F, von Schweinitz D. Characteristics and outcome of thoracic neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg*. 2002 Jun;12(3):145–150. <https://doi.org/10.1055/s-2002-32721>
26. Horiuchi A, Muraji T, Tsugawa C, Nishijima E, Satho S, Takamizawa S, et al. Thoracic neuroblastoma: outcome of incomplete resection. *Pediatr Surg Int*. 2004 Sep;20(9):714–718. <https://doi.org/10.1007/s00383-003-1049-7>
27. Akgun B, Ates D, Kaplan M. Ganglioneuroblastoma of the thoracic spinal cord: a very rare case report. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2012;55(1):50–52. <https://doi.org/10.14712/18059694.2015.76>

Информация об авторах:

Кузнецов Сергей Алексеевич ✉ – к.м.н., заведующий отделением детской онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 4104-3755, AuthorID: 736961

Колесников Евгений Николаевич – д.м.н., заведующий отделением Абдоминальной онкологии №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-7250>, SPIN: 8434-6494, AuthorID: 347457

Шевченко Алексей Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424

Козель Юлия Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующий отделением детской онкологии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN: 6923-7360, AuthorID: 732882

Мкртчян Гульнара Агабалаевна – к.м.н., врач-детский хирург отделения детской онкологии №2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 1861-5165, AuthorID: 794720

Старжецкая Мария Владимировна – к.м.н., врач-детский онколог консультативно-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 7855-2512, AuthorID: 794721

Беспалова Александра Ивановна – врач-детский онколог отделения детской онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 6779-1744, AuthorID: 899997

Пак Елена Ермаковна – к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 8750-9120, AuthorID: 935968

Юрченко Дарья Юрьевна – врач-детский онколог отделения детской онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 8008-0113, AuthorID: 1012112

Поповян Ольга Петровна – врач-детский онколог отделения детской онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 5191-3429, AuthorID: 940288

Вклад авторов:

Кузнецов С. А. – непосредственная реализация хирургического этапа лечения, разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи;

Колесников Е. Н. – непосредственная реализация хирургического этапа лечения, анализ научной работы и её критическая оценка;

Шевченко А. Н. – непосредственная реализация хирургического этапа лечения, анализ научной работы и её критическая оценка;

Козель Ю. Ю. – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Мкртчян Г. А. – непосредственная реализация хирургического этапа лечения, анализ научной работы с внесением ценного интеллектуального содержания;

Старжецкая М. В. – участие в химиотерапевтическом и лучевом этапах лечения, анализ научной работы с внесением ценного интеллектуального содержания;

Беспалова А. И. – участие в химиотерапевтическом и лучевом этапах лечения, анализ научной работы с внесением ценного интеллектуального содержания;

Пак Е. Е. – участие в химиотерапевтическом и лучевом этапах лечения, анализ научной работы с внесением ценного интеллектуального содержания;

Юрченко Д. Ю. – участие в химиотерапевтическом и лучевом этапах лечения, анализ научной работы с внесением ценного интеллектуального содержания;

Поповян О. П. – участие в химиотерапевтическом и лучевом этапах лечения, анализ научной работы с внесением ценного интеллектуального содержания.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

МАРКЕРЫ СТРУКТУРНОГО И КЛЕТОЧНОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

Е. М. Франциянц¹, Н. Д. Ушакова^{1,2}, Д. А. Розенко¹, Н. Н. Попова^{1,2✉},
А. Д. Розенко³, А. В. Шульга¹

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

3. НИИ-ККБ №1 им. С. В. Очаповского, г. Краснодар, Российская Федерация

✉ natalyaanest@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести анализ показателей молекулярных маркеров структурного и клеточного почечного повреждения при локализованном почечно-клеточном раке (ПКР) с определением характера исходного уровня нарушений функционального состояния почек до начала лечения.

Пациенты и методы. В исследование включено 46 больных, находившихся на плановом хирургическом лечении по поводу локализованного рака почки в онкоурологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. В качестве группы сравнения использовали клинично-лабораторные данные 13 относительно здоровых людей, сопоставимых с группой больных ПКР по возрасту и полу. Изучали: цистатин С, ИЛ-18 (интерлейкин-18), КИМ-1 (молекула-1 повреждения почек (Kidney Injury Molecule-1)), L-FABP (жировой кислотный связывающий белок печени (Fatty Acid Binding Protein)), NGAL (нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин-2 (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin)) в крови и моче.

Результаты. Оценка функционального состояния почек больных ПКР показала, что при исходных значениях креатинина сыворотки крови и скорости клубочковой фильтрации соответствующих референтным показателям здоровых людей имели место статистически значимые отличия в соотношении концентрации цистатина С в крови и моче у всех больных по сравнению с нормальными показателями. Исследование показателей L-FABP у больных ПКР в сравнении с группой здоровых людей показало, что концентрация данного показателя плазмы крови была в 2,5 раза выше нормальных значений, а концентрация ИЛ-18 в моче превышала нормальные значения в 1,7 раза ($p < 0,05$). Показатели концентрации NGAL и КИМ-1 в крови и моче не имели значимых различий с группой сравнения.

Заключение. Развитие локализованного ПКР сопровождается формированием тубулоинтерстициальной дисфункции с нарушением фильтрационной способности почек. У всех больных ПКР были выявлены повышенные показатели эндогенных маркеров структурного и клеточного почечного повреждения – цистатина С, L-FABP и ИЛ-18.

Ключевые слова:

локализованный рак почки, острое почечное повреждение, цистатин С, интерлейкин 18, NGAL, L-FABP

Для корреспонденции:

Попова Наталья Николаевна – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ассистент кафедры онкологии ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: natalyaanest@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>

SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895

Scopus Author ID: 57215858399

Финансирование: работа проведена при поддержке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Франциянц Е. М., Ушакова Н. Д., Розенко Д. А., Попова Н. Н., Розенко А. Д., Шульга А. В. Маркеры структурного и клеточного почечного повреждения при локализованном почечно-клеточном раке до начала лечения. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(1): 31-39. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-1-4>.

Статья поступила в редакцию 26.12.2021; одобрена после рецензирования 05.02.2022; принята к публикации 14.03.2022.

© Франциянц Е. М., Ушакова Н. Д., Розенко Д. А., Попова Н. Н., Розенко А. Д., Шульга А. В., 2022

MARKERS OF STRUCTURAL AND CELLULAR RENAL DAMAGE IN LOCALIZED RENAL CELL CARCINOMA BEFORE TREATMENT

E. M. Frantsiyants¹, N. D. Ushakova^{1,2}, D. A. Rozenko¹, N. N. Popova^{1,2✉}, A. D. Rozenko³, A. V. Shulga¹

1. National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

3. Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

✉ natalyaanest@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. The purpose of the study was to analyze parameters of molecular markers of structural and cellular renal damage in localized renal cell carcinoma (RCC) with determining the nature of the initial abnormalities in the kidney functional state before the treatment.

Patients and methods. The study included 46 patients receiving elective surgical treatment for localized renal cancer in the Department of Oncology, National Medical Research Centre for Oncology. The comparison group included the clinical and laboratory data of 13 healthy people comparable with the RCC patients in terms of age and gender. Cystatin C, IL-18, KIM-1, L-FABP, NGAL were determined in blood and urine in all patients.

Results. Evaluation of the kidney functional state of RCC patients showed that the initial values of serum creatinine and the glomerular filtration rate were similar to the reference levels in healthy people, but statistically significant differences were found in the ratios of cystatin C concentrations in the blood and urine in all patients, compared with normal values. Determination of L-FABP indices in RCC patients showed that their levels were 2.5 times higher than normal values, and the urine concentration of IL-18 was 1.7 times higher than normal values ($p < 0.05$). Blood and urine levels of NGAL and KIM-1 did not differ significantly from the comparison group.

Conclusions. The development of localized RCC is accompanied by the formation of tubulointerstitial dysfunction with impaired renal filtration capacity. All RCC patients showed elevated endogenous markers of structural and cellular renal damage – cystatin C, L-FABP, and IL-18.

Keywords:

localized renal cell carcinoma, acute renal injury, cystatin C, interleukin-18, NGAL, L-FABP

For correspondence:

Nataliya N. Popova – Cand. Sci. (Med.), anesthesiologist and reanimatologist, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation; assistant at the Department of Oncology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: natalyaanest@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>

SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895

Scopus Author ID: 57215858399

Funding: the work was carried out with the support of the National Medical Research Centre for Oncology.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Frantsiyants E. M., Ushakova N. D., Rozenko D. A., Popova N. N., Rozenko A. D., Shulga A. V. Markers of structural and cellular renal damage in localized renal cell carcinoma before treatment. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(1): 31-39. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-1-4>.

The article was submitted 26.12.2021; approved after reviewing 05.02.2022; accepted for publication 14.03.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным мировой статистики рак почки (РП) ежегодно регистрируется у 403,3 тыс. человек, что соответствует 15 месту среди стандартизированных показателей уровня заболеваемости. В Российской Федерации прослеживается аналогичная тенденция, почечно-клеточный рак (ПКР) диагностируется у 4 % пациентов обоего пола, а среди мужчин выявляется у 4,7 %, занимая 3-е место среди опухолей мочеполовой системы с увеличением заболеваемости до 6,9 % среди мужчин социально-активного возраста 30–59 лет [1; 2]. Рост злокачественных заболеваний почек диктует необходимость более детального подхода к изучению патогенеза заболевания с возможностью ранней диагностики и необходимой коррекции возникших нарушений.

Современные таргетные препараты и актуальные схемы иммунотерапии, а также новые технологии онкохирургии служат гарантией успешного лечения больных ПКР. Стандартом хирургического лечения данной категории больных является выполнение органосохраняющих операций с радикальным удалением опухоли, что, определенно, способствует снижению риска развития кардиоваскулярных осложнений и хронической болезни почек. Согласно данным ряда клинических исследований, общая выживаемость сопоставима у больных после радикальной нефрэктомии и резекции почки. Вместе с тем следует отметить, что частота острого почечного повреждения (ОПП) в послеоперационном периоде составляет 30 % [3; 4]. Это обусловлено факторами, связанными с изменениями в популяции пациентов, широким применением потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов, контрастных методов исследования и увеличением комбинированных хирургических вмешательств. Острая дисфункция почек приводит к формированию нефросклероза с последующим развитием и прогрессированием хронической болезни почек (ХБП), которая имеет явную тенденцию к росту показателей заболеваемости [5]. Как известно, ОПП характеризуется сложным морфофункциональным состоянием, которое формируется как в результате факторов внешнего воздействия, так и вследствие ряда причин, вызывающих первичное повреждение органа. При опухолевом поражении, формирование почечной дисфункции обусловлено сочетанием нескольких патологических процессов: во-первых, механической инвазией опухоли с анатомическим

дефектом структуры почечной ткани и разрушением нефронов; во-вторых, изменением функционального состояния органа вследствие влияния биологически активных компонентов, секретируемых опухолью [6; 7]. Иными словами, проявление ОПП у больных ПКР может быть обусловлено не только уменьшением количества нормально функционирующих нефронов после органосохраняющих операций и хирургической травмы, но и быть непосредственно связано с сопутствующими соматическими заболеваниями и наличием исходных дисфункций почки вследствие развития опухолевого процесса в органе [8].

Безусловно, выявление триггеров ОПП в периоперационном периоде у больных локализованным РП при органосохраняющих хирургических вмешательствах диктует необходимость более детального подхода к изучению патогенеза заболевания с возможностью своевременной коррекции функциональных нарушений [9].

Казалось бы, современные возможности компьютерной томографии, реносцинтиграфии и экскреторной урографии позволяют максимально зарегистрировать нарушения структурно-функционального состояния почки, однако стандартный подход в диагностике не всегда формирует полное представление о характере заболевания и резервных возможностях организма в условиях развития опухолевого процесса. С целью определения выбора оптимального объема хирургического вмешательства применяют критерии нефрометрической диагностической системы R.E.N.A.L. (Radius, Exophytic/endophytic, Nearness, Anterior/posterior, Location), которая основана на анализе комплекса морфометрических характеристик опухолевого процесса с определением уровня сложности планируемой операции. Оценка параметров учитывает эндофитный или экзофитный рост опухоли, диаметр опухолевого узла с определением анатомической особенности опухоли и ее расположения относительно собирательной системы почки [10].

Общепризнанное применение данной шкалы ориентирует хирурга в выборе объема планируемой операции, но не позволяет, в полной мере, оценить функциональное состояние почечной паренхимы с определением прогноза развития почечной недостаточности в послеоперационном периоде. Согласно Kidney Disease Improving Global Outcomes – «Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек» (KDIGO) [11], – ОПП диагностируется при стойком, в течение 48 часов

и более, максимальном изменении уровня сывороточного креатинина и/или его повышении в 1,5 раза в течение 7 дней по сравнению с исходным уровнем. В данной связи, следует отметить, что на современном этапе терапии ПКР особую актуальность приобретает оценка динамики показателей маркеров функционально-структурного и клеточного почечного повреждения в процессе противоопухолевого лечения. Так, выявление доклинических признаков метаболической дисфункции почки, в итоге может оказаться важным предиктором в развитии острой почечной недостаточности при проведении радикального хирургического лечения [5; 12]. Ранняя диагностика дисбаланса молекулярных маркеров предопределяет конечный эффект терапии и течение заболевания у больных ПКР.

В связи с этим, с целью прогноза развития и ранней диагностики ОПП, наше внимание было обращено на применение маркеров поражения структуры почек. Специфичные маркеры цистатин С, интерлейкин-18 (IL-18), жировой кислотный связывающий белок печени/Fatty Acid Binding Protein (L-FABP), нейтрофильный желатино-ассоциированный липокалин-2/Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL), молекула-1 повреждения почек/Kidney Injury Molecule-1 (КИМ-1) имеют важное практическое значение, определяя тактику лечения пациентов с нарушенной функцией почек. Следует отметить, что цистатин С является основным и наиболее точным маркером в диагностике почечного повреждения и оценке скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [9]. Интерлейкин-18 относится к провоспалительным цитокинам. Данный маркер секретируется в дистальных канальцах почек при воздействии на организм человека различных нефротоксичных факторов, а также после состоявшегося эпизода ишемии. Активная форма IL-18 поступает в мочу при развитии ОПП. Однако, следует учитывать, что повышенный уровень плазменного IL-18 характерен не только для ОПП, но и для аутоиммунных и воспалительных заболеваний, в том числе сепсиса [5]. Нейтрофильный липокалин-2 (NGAL) относится к наиболее изученным маркерам структурного повреждения почек. Данный белок секретируется различными тканями организма в том числе, эпителиальными клетками проксимальных канальцев почек в результате повреждения органа. Доказанным является факт, что повышение концентрации NGAL в моче и крови регистрируется

в случаях состоявшейся ренальной дисфункции и развития ХБП [13; 14]. Молекула повреждения почек-1 (КИМ-1) является трансмембранным гликопротеином с молекулярной массой 90 кДа. В норме при неизмененных тканях почки молекулы КИМ-1 в крови и моче не обнаруживаются. Высокая экспрессия белка определяется в клетках регенерирующих проксимальных канальцев почек после повреждений токсического или ишемического характера и мало специфично для других повреждающих агентов [14–16]. Выявление L-FABP в крови и моче пациента фиксируется в ответ на повреждение почечных структур. Увеличение экскреции L-FABP в моче свидетельствует о прогрессировании повреждения почек [14]. Учитывая проблему формирования ОПП в раннем послеоперационном периоде у больных ПКР исследование маркеров структурного и клеточного почечного повреждения до начала лечения позволит оптимизировать раннюю диагностику, определить сроки и тактику нефропротективной терапии.

Цель исследования: провести анализ показателей молекулярных маркеров структурного и клеточного почечного повреждения при локализованном почечно-клеточном раке с определением характера исходного уровня нарушений функционального состояния почек до начала лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование проведено в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России при одобрении Этического комитета учреждения и добровольного согласия на участие и обработку персональных данных в соответствии со стандартами Декларации Хельсинки (1964) в редакции 2013 г. Обследовали 59 пациентов. Критерии включения: возраст старше 18 лет, документированное согласие пациента на проведение исследования, нормальные показатели креатинина крови. Критерии исключения: возраст меньше 18 лет, отказ пациента от участия в исследовании, повышенные показатели уровня креатинина крови. У всех пациентов в рамках данного исследования изучали показатели: цистатин С, интерлейкин-18 (ИЛ-18), молекула-1 повреждения почек/Kidney Injury Molecule-1 (КИМ-1), жировой кислотный связывающий белок печени/Fatty Acid Binding Protein (L-FABP), нейтрофильный желатино-ассоциированный липокалин-2/Neutrophil

Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) в плазме крови и моче.

В состав основной группы вошли 46 больных ПКР, проходивших лечение в онкоурологическом отделении. Возрастные критерии больных РП на момент исследования представлены: мужчины 30–44 лет – 2 пациента (6,6 %), 45–59 лет – 6 пациентов (20,3 %), 60–74 лет – 15 пациентов (49,7 %), 75 лет и старше – 7 пациентов (23,4 %); женщины 30–44 лет – 1 пациентка (6,2 %), 45–59 лет – 5 пациенток (31,3 %), 60–74 лет – 9 пациенток (55,8 %), 75 лет и старше – 1 пациентка (6,2 %). Медиана возраста составила 58 (29–76) лет. Следует отметить, что в когорте больных преобладали лица мужского пола – 30 из 46 человек (65,3 %). Наши данные согласуются с данными литературы, свидетельствующими, что среди мужчин заболеваемость ПКР в 1,5–2 раза выше, чем у женщин [17]. По данным предоперационного обследования распределение по стадиям онкологического процесса представлено T_{1a}N₀M₀ у 25 больных (54,3 %), T_{1b}N₀M₀ у 21 больных (45,7 %). Морфологическая характеристика опухоли представлена: ПКР светлоклеточный вариант строения – у 19 из 46 (41,3 %); папиллярный – у 16 (34,8 %); хромофобный – у 11 (23,9 %) больных; с преобладанием высокодифференцированных процессов – у 23 больных

(50,0 %). Сопутствующие заболевания у больных ПКР представлены в таблице 1.

Необходимо отметить, что по данным общеклинического и анамнестического обследований подавляющее большинство больных (91,3 %) имели сопутствующие заболевания, которые относят к модифицируемым факторам риска развития и прогрессирования хронической болезни почек [11].

В качестве группы сравнения использовали клиничко-лабораторные данные 13 относительно здоровых людей, сопоставимых с группой больных ПКР по возрасту и полу.

Показатели маркеров почечного повреждения проводили до лечения и определяли методом иммуноферментного анализа с применением стандартных тест-наборов: цистатин С (BioVendor, Чехия), IL-18 (Bender Medsystems, США), NGAL (BCM Diagnostics, США), КИМ-1 (BCM Diagnostics, США), L-FABP (Hycultbiotech, Нидерланды).

Статистическое обеспечение осуществляли с использованием пакета сертифицированных прикладных программ Statistica 6.0. (StatSoft, USA). Значимость различий средних значений показателя осуществляли по t-критерию Стьюдента-Фишера для независимых выборок с достоверными показателями при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 1. Сопутствующие заболевания в группе больных ПКР

Сопутствующие заболевания	Больные ПКР (n = 46)	
	Абс. ч.	%
Нет	4	5,3
Заболевания, не влияющие на функцию почек		
ХОБЛ	3	3,9
Бронхиальная астма	1	1,3
Хронические заболевания гепатобилиарной зоны	7	9,2
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	14	19,4
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	2	2,6
Заболевания, влияющие на функцию почек		
Сахарный диабет	7	9,2
Артериальная гипертензия	13	17,6
Сердечно-сосудистые заболевания	9	11,8
Мочекаменная болезнь	3	3,9
Хронические инфекционные заболевания мочевых путей	2	2,6
Ожирение/метаболический синдром	5	6,6

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексная оценка функционального состояния почек больных ПКР показала, что исходные значения креатинина сыворотки крови соответствовали референтным показателям здоровых людей – от 50 до 110 мкмоль/л – и составили $63,9 \pm 26,8$ мкмоль/л ($41,1-101,8$) ($p < 0,05$). Вычисление исходной СКФ производили по формуле Modification of Diet in Renal Disease study с классификацией по системе National Kidney Foundation/ Kidney Disease Outcomes Quality Initiative classification National Kidney Foundation [18]. Медиана СКФ составила 73 ($55-103$) мл/мин/1,73 м². Данные показатели, на первый взгляд создают представление о нормальном функционировании органа при развитии злокачественной опухоли у больного. Однако, согласно современной концепции развития ОПП, концентрация креатинина и СКФ в плазме крови при развитии почечной дисфункции не являются достаточно информативными критериями. Так, вариабельность концентрации креатинина зависит от многих факторов таких, как пол, вес, возраст, состав пищевого рациона, индекс массы тела и др. [19–21].

К наиболее точным и перспективным в оценке почечного повреждения эндогенным марке-

ром относится цистатин С, который продуцируется ядерными клетками организма и поступает в кровоток равномерно, сохраняя постоянный уровень концентрации в плазме крови. Цистатин С является ингибитором лизосомальных протеиназ, основная функция которого направлена на защиту организма от неконтролируемой активации протеолиза собственных белков. Низкое сродство к другим сывороточным белкам и небольшая молекулярная масса позволяет цистатину С свободно экскретироваться в почечных клубочках. За счет мегалин-кубулин-опосредованного эндоцитоза цистатин С способен максимально метаболизироваться в эпителиоцитах проксимальных канальцев почек [22]. Повышение экскреции цистатина-С и увеличение его концентрации в моче свидетельствует о нарушении реабсорбции в проксимальных канальцах и формировании тубулярной дисфункции [23].

В нашем исследовании определение концентрации цистатина С до начала лечения показало, что у 21 больного (45,7 %) в плазме крови данный показатель варьировался в пределах нормальных значений, у 25 больных (54,3 %) содержание цистатина-С превышало 1000 нг/мл. В дальнейшем все больные основной группы были разделены на 2 подгруппы: 1-я – цистатин-С 1000 нг/мл и ниже, 2-я –

Таблица 2. Показатели маркеров почечного повреждения в плазме крови у больных ПКР до начала лечения и здоровых пациентов (М ± m)

Показатель	Группа исследования		
	Здоровые люди (n = 13)	Больные ПКР	
		1-я подгруппа (n = 21)	2-я подгруппа (n = 25)
Цистатин С крови (нг/мл)	877,1 ± 81,9	787,4 ± 110,3 (638,9–919,3)	1284,0 ± 113,7 ¹ (1196,8–1335,7)
Цистатин С мочи (нг/мл)	1068,7 ± 83,4	2154,1 ± 223,6 ¹ (194,8–4086,4)	1088,2 ± 86,4 (510,5–2035)
L-FABP крови (нг/мл)	0,42 ± 0,03	0,37 ± 0,07 (0,21–0,6)	0,92 ± 0,09 ¹ (0,7–0,33)
L-FABP мочи (нг/мл)	0,34 ± 0,21	0,28 ± 0,03 (0,15–0,49)	0,69 ± 0,05 ¹ (2,04–0,018)
IL-18 крови (пг/мл)	33,7 ± 2,7	20,0 ± 1,8 (8,7–44,4)	90,7 ± 8,6 ¹ (18,7–259)
IL-18 мочи (пг/мл)	19,8 ± 2,2	18,0 ± 2,4 (6,3–32,2)	28,6 ± 2,4 ¹ (3,4–56,3)
NGAL крови (нг/мл)	3,06 ± 0,30	2,65 ± 1,00 (1,7–4,1)	3,57 ± 0,80 (2,2–6,3)
NGAL мочи (нг/мл)	1,11 ± 0,21	0,23 ± 0,05 (0,06–0,17)	0,31 ± 0,05 (0,02–0,46)
KIM-1 крови (нг/мл)	0,21 ± 0,01	0,18 ± 0,02 (0,07–0,36)	0,14 ± 0,01 (0,06–0,27)
KIM-1 мочи (нг/мл)	0,55 ± 0,21	1,30 ± 0,10 (0,09–2,6)	1,50 ± 0,20 (0,4–2,8)

Примечание: ¹ – достоверность отличий в сравнении со здоровыми ($p < 0,05$). IL-18 – интерлейкин-18; L-FABP – жировой кислотный связывающий белок печени; KIM-1 – молекула повреждения почек-1; NGAL – нейтрофильный липокалин-2.

цистатин С выше 1000 нг/мл. Результаты исследования цистатина С в крови показали, что у всех больных с нормальными значениями цистатина-С скорость клубочковой фильтрации соответствовала физиологическим величинам, при повышенной концентрации цистатина С–СКФ была почти в 1,5 раза ниже в сравнении со здоровыми людьми ($p < 0,05$) (табл. 2).

При оценке данных определено, что статистически значимые отличия имели место в соотношении концентрации цистатина С в крови и моче у всех больных по сравнению с нормальными показателями. Так, в подгруппе 1, концентрация цистатина С в крови была ниже в 1,8 раза, а в подгруппе 2 – выше в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми. Содержание цистатина С в моче в подгруппе 1, при нормальной СКФ и значениях сывороточного креатинина было повышено практически в 2 раза ($p < 0,05$). В подгруппе 2, при повышенном уровне цистатина-С плазмы крови со сниженной СКФ были зафиксированы показатели в пределах нормальных значений. Полученные результаты свидетельствуют о диагностической ценности определения концентрации цистатина-С, как наиболее точного и раннего показателя развития почечного повреждения на доклинической стадии. Характер данных изменений содержания концентрации цистатина С, можно связать с наличием почечной дисфункции, обусловленной опухолевым поражением почки [23].

С целью прогнозирования развития ОПП у больных, которым планировали хирургическое лечение в объеме резекции почки провели более детальное исследование уровней маркеров: L-FABP, ИЛ-18. Данные приведены в таблице 2.

При изучении концентраций L-FABP и провоспалительного цитокина ИЛ-18 в плазме крови и моче у больных ПКР до начала хирургического лечения выявили существенные отличия по сравнению со здоровыми людьми (табл. 2). L-FABP – жировой кислотный связывающий белок печени, который относится к маркерам семейства цитоплазматических белков с молекулярной массой 15 кДа и участвует во внутриклеточном транспорте длинноцепочечной жирной кислоты с экспрессией клетками печени в ответ на действие повреждающего фактора. Известно, что L-FABP также экспрессируется в прямых и извитых частях почечных канальцев при остром повреждении интерстициальной ткани и не выявляется в моче у здоровых

людей. Рядом исследователей отмечена важная роль L-FABP в развитии окислительного стресса в качестве эффективного цитопротектора [24]. Анализ клинических данных показал, что в предоперационном периоде показатели L-FABP в плазме крови выше показателей в группе сравнения в 1,9 раза ($p < 0,05$). Концентрация L-FABP в моче была увеличена в 2,3 раза ($p < 0,05$) только у больных подгруппы 2, у которых ранее выявлена повышенная концентрация цистатина С и снижение СКФ с диагностированной доклинической стадией ХБП. Вероятно, данное повышение уровня L-FABP у пациентов с ПКР по сравнению с группой здоровых лиц свидетельствует о функциональных нарушениях с поражением эпителия проксимальных канальцев почек, что может быть расценено, как доклиническое изменение функционально-структурных компонентов почек. Полученные результаты можно сопоставить с проведенными исследованиями Kamijo-Ikemori A. у пациентов на ранней стадии недиабетической ХБП, в которых уровень концентрации L-FABP в моче был значительно выше референтных значений [18; 21]. При оценке показателей ИЛ-18 было выявлено, что в сравнении с группой здоровых пациентов у больных ПКР концентрация данного показателя плазмы крови была в 2,5 раза выше нормальных значений, а концентрация ИЛ-18 в моче превышала нормальные значения в 1,7 раза ($p < 0,05$). Согласно данным литературы, увеличение концентрации ИЛ-18 и L-FABP в моче наблюдается при развитии почечной недостаточности [24–26]. Одновременное увеличение маркеров ИЛ-18 и L-FABP в крови больных ПКР до лечения, нами расценено, как признак, связанный с развитием злокачественного процесса в почке. Дополнительно, для оценки полной картины изменений структурно-функционального состояния почек при злокачественном процессе нами были изучены и проанализированы маркеры NGAL и KIM-1. Как видно из таблицы 2, показатели концентрации NGAL и KIM-1 в крови и моче не имели значимых различий с группой сравнения. Соответственно, данные маркеры не целесообразно использовать с целью определения нарушений функций почек на ранних стадиях заболевания. Однако, на современном этапе развития онкологии, динамику показателей молекулярных маркеров почечного повреждения KIM-1 и NGAL необходимо рассматривать в качестве предиктора эффективного противоопухолевого лечения больных ПКР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате данного исследования установлено, что развитие локализованного рака почки сопровождается формированием тубулоинтерстициальной дисфункции с нарушением фильтрационной способности почек. Так, у всех больных ПКР были выявлены повышенные показатели эндогенных маркеров структурного и клеточного почечного повреждения – цистатина С, L-FABP и ИЛ-18. При этом, клинических проявлений почечной дисфункции у данных больных зафиксировано не было, а исходные значения СКФ и креатинина были в пределах референтных значений. Таким образом, рутинное определение показателей креатинина и скорости

клубочковой фильтрации не может являться гарантией нормального функционирования почек. Вероятно, выраженность изменений маркеров клеточного почечного повреждения цистатина С, L-FABP и IL-18 является наиболее прогностически значимыми в определении степени повреждения почечных канальцев и риска развития острого почечного повреждения до хирургического лечения. Следует учитывать, что раннее диагностирование исходных функциональных нарушений является необходимым условием в выборе рациональной тактики нефропротективной терапии с предупреждением развития нежелательных осложнений, в том числе, острого почечного повреждения на этапе хирургического лечения.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О. МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, М.: 2020, 252 с.
2. Аксель Е. М., Матвеев В. Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология. 2019;15(2):15–24. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24>
3. Ракул С. А., Поздняков К. В., Елоев Р. А., Плискачевский Н. А. Практика лечения рака почки в условиях современного стационара: эволюция подходов. Онкоурология. 2018;14(2):44–53. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-2-44-53>
4. Кит О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Шевченко А. Н., Каплиева И. В., Трипитаки Л. К. Экспрессия маркеров неопластического и фибринолитического системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. Экспериментальная и клиническая урология. 2015;1:20–23.
5. Остерманн М. Острое повреждение почек у пациентов в критическом состоянии как общемировая проблема. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019;16(2):83–95. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-83-95>
6. Donin NM, Suh LK, Barlow L, Hruby GW, Newhouse J, McKiernan J. Tumour diameter and decreased preoperative estimated glomerular filtration rate are independently correlated in patients with renal cell carcinoma. BJU Int. 2012 Feb;109(3):379–383. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2011.10331.x>
7. Комяков Б. К., Шломин В. В., Гулиев Б. Г., Замятин С. А., Гончар И. С., Товстуха Д. В. Резекция опухоли почки in situ в условиях длительной ишемии. Онкоурология. 2014;10(2):22–25. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2014-10-2-22-25>
8. Волкова М. И., Скворцов И. Я., Климов А. В., Черняев В. А., Комаров М. И., Матвеев В. Б. и др. Влияние объема хирургического вмешательства на функциональные результаты и кардиоспецифическую выживаемость у больных клинически локализованным раком почки. Онкоурология. 2014;10(3):22–30. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2014-10-3-22-30>
9. Ушакова Н. Д., Розенко Д. А., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Величко А. В. Нарушение функционального состояния почек при резекции почки и тепловой ишемией у больных локализованным раком. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019;16(3):92–93. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-92-93>
10. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. J Urol. 2009 Sep;182(3):844–853. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.05.035>
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int. 2012;1:138.
12. Кит О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Каплиева И. В., Трипитаки Л. К., Черярина Н. Д. и др. Роль маркеров острого повреждения почек в выборе тактики хирургического лечения больных раком почки. Онкоурология. 2015;11(3):34–39. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-34-39>
13. Xie Y, Wang Q, Wang C, Che X, Shao X, Xu Y, et al. Association between the levels of urine kidney injury molecule-1 and the progression of acute kidney injury in the elderly. PLoS ONE 12(2):e0171076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171076>
14. Уразаева Л. И., Максудова А. Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы. Практическая медицина. 2014;1(4(80)):125–130.

15. Nowak N, Skupien J, Smiles AM, Yamanouchi M, Niewczas MA, Galecki AT, et al. Markers of early progressive renal decline in type 2 diabetes suggest different implications for etiological studies and prognostic tests development. *Kidney Int.* 2018;93(5):1198–1206. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.024>
16. Герштейн Е. С., Набережнов Д. С., Алферов А. А., Бежанова С. Д., Фролова Н. Ф., Матвеев В. Б. и др. Клиническое значение молекулы повреждения почек KIM-1 в плазме крови больных почечно-клеточным раком. *Онкоурология.* 2020;16(4):39–47. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-39-47>.
17. Алексеева Г. Н., Гурина Л. И., Мазалов Б. В., Филиппов А. Г., Волков М. В. Эффективность и безопасность органосохраняющих операций при локализованном раке почки. *Онкоурология.* 2015;11(1):20–25. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-1-20-25>
18. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1):S1–266.
19. Mårtensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth.* 2012 Dec;109(6):843–850. <https://doi.org/10.1093/bja/aes357>
20. KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2017;7(1):1–59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
21. Denic A, Mathew J, Lerman LO, Lieske JC, Larson JJ, Alexander MP, et al. Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults. *N Engl J Med.* 2017 Jun 15;376(24):2349–2357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614329>
22. Murty MS, Sharma UK, Pandey V.B., Kankare S.B. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian J. Nephrol.* 2013;23(3):180–183. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.111840>
23. Conti M, Moutereau S, Zater M, Lallali K, Durrbach PM, Eschwege P, Loric S. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2006;44(3):288–291. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2006.050>
24. Пленкина Л. В., Симонова О. В., Попова С. В., Розина В. А. Роль белков, связывающих жирные кислоты, в оценке поражения почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(1):22–25. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-22-25>
25. Kamijo-Ikemori A, Kimura K. Urinary liver-type fatty acid binding protein and chronic kidney disease. *Indian J Nephrol* 2015; 25:263–264. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.150726>
26. Ichikawa D, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Ohata K, Hisamichi M, Hoshino S, et al. Utility of urinary tubular markers for monitoring chronic tubulointerstitial injury after ischemia-reperfusion. *Nephrology (Carlton).* 2018;23(4):308–316. <https://doi.org/10.1111/nep.12998>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Ушакова Наталья Дмитриевна – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; профессор кафедры анестезиологии и реанимации ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594, ResearcherID: L-6049-2017, Scopus Author ID: 8210961900

Розенко Дмитрий Александрович – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-484X>, SPIN: 4658-5058, AuthorID: 917988

Попова Наталья Николаевна ✉ – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ассистент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>, SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895, Scopus Author ID: 57215858399

Розенко Андрей Дмитриевич – врач-онколог ГБУЗ НИИ-ККБ №1 им. С. В. Очаповского, г. Краснодар, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4957-7997>, SPIN: 2834-5120, AuthorID: 1104761

Шульга Александр Вениаминович – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2722-5640>, SPIN: 7430-4810, AuthorID: 735049

Вклад авторов:

Франциянц Е. М. – разработка дизайна исследования;
 Ушакова Н. Д. – написание текста рукописи, анализ полученных данных;
 Розенко Д. А. – консультация;
 Попова Н. Н. – обзор публикаций по теме статьи;
 Розенко А. Д. – обработка и анализ результатов;
 Шульга А. В. – обработка и анализ результатов.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ВОЗМОЖНОСТИ СОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ЯЗЫКА

Н. А. Максимова, М. А. Енгибарян, М. Г. Ильченко[✉], Л. Г. Акопян, В. В. Гурнак,
А. С. Егорова, М. А. Черкес

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ maria_ilchenko80@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить возможности ультразвукового исследования в первичной диагностике и клиническом стадировании рака языка.

Пациенты и методы. В исследование вошло 18 больных с опухолью языка в возрасте от 40 до 70 лет. Большинство пациентов – мужчины – 14 (77,7 %). Женщины были представлены 4 (22,2 %) наблюдениями. Ультразвуковые исследования выполнялись на аппаратах экспертного класса, широкополосными линейными мультисекторными датчиками. Необходимым условием для трансорального исследования являлось расположение опухоли в передних и боковых отделах подвижной части языка.

При УЗИ первичного очага мы оценивали: форму, размеры, глубину инвазии опухоли; эхогенность и структуру образования, васкуляризацию в режимах доплерографии.

Полученные результаты сравнивались с данными гистологического исследования.

Результаты. При обследовании больных раком языка с применением трансоральной методики ультразвукового исследования удается четко визуализировать опухоль, определить распространенность процесса.

В результате исследования превалировала округлая форма опухолей языка у 13 (72,2 %), пациентов, эхо-структура новообразования у 10 (55,5 %) была неоднородная, контуры у большинства ровные, четкие – 13 (72,2 %), все новообразования имели пониженную акустическую плотность, глубина инвазии у 8 (44,4 %) пациентов составляла от 2 до 6 мм и у 6 (33,3 %) больше 6 мм, что соответствует III, IV стадиям заболевания. В 100 % наблюдений при доплерографии регистрировался интенсивный внутриопухолевый кровоток. В 8 (44,4 %) случаях наблюдалось метастатическое поражение шейных лимфоузлов.

Заключение. УЗ-диагностика трансоральным доступом рака языка – высокоинформативный, безопасный, современный метод, дающий информацию врачам-хирургам, помогающую в выборе объема хирургического лечения и в определении на дооперационном этапе прогноза заболевания. Точность метода составила 87 %, чувствительность – 85 %, специфичность – 86,2 %.

Ключевые слова:

рак языка, ультразвуковое исследование, трансоральный доступ

Для корреспонденции:

Ильченко Мария Геннадьевна – к.м.н., научный сотрудник отдела диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63, Россия

E-mail: maria_ilchenko80@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9126-0646>

SPIN: 2856-7946, AuthorID: 734046

ResearcherID: AAT-9807-2020

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Максимова Н. А., Енгибарян М. А., Ильченко М. Г., Акопян Л. Г., Гурнак В. В., Егорова А. С., Черкес М. А. Возможности сонографии в диагностике опухолей языка. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(1): 40-45. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-1-5>.

Статья поступила в редакцию 08.10.2021; одобрена после рецензирования 07.02.2022; принята к публикации 14.03.2022.

© Максимова Н. А., Енгибарян М. А., Ильченко М. Г., Акопян Л. Г., Гурнак В. В., Егорова А. С., Черкес М. А., 2022

POTENTIAL OF SONOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF TONGUE TUMORS

N. A. Maksimova, M. A. Engibarjan, M. G. Ilchenko✉, L. G. Akopian, V. V. Gurnak, A. S. Egorova, M. A. Cherkes

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ maria_ilchenko80@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. An analysis of sonography potential in the primary diagnosis and clinical staging of tongue cancer.

Patients and methods. The study included 18 patients aged 40–70 years with tongue tumors. The majority accounted males – 14 (77.7 %). Women were represented by 4 (22.2 %) examinees. Ultrasound examinations were performed using expert-class ultrasound systems with broadband linear multifrequency transducers.

Transoral examination with linear transducers required tumor location in the anterior and lateral parts of the oral tongue.

During ultrasound examinations we evaluated: tumor shape, tumor invasion depth; tumor sizes – width and thickness; tumor echogenicity and structure; tumor vascularization in Doppler modes.

The results were compared with the data of histological examination.

Results. Transoral ultrasound examination of patients with tongue cancer allows clear visualization of the tumor and assessment of its spread.

The study showed that the round shape of tongue tumors prevailed in 13 (72.2 %) patients, the tumor echo structure in 10 (55.5 %) was heterogeneous, the contours were even and clear in the majority of patients – 13 (72.2 %), all tumors showed a reduced acoustic density, the depth of invasion ranged from 2 to 6 mm in 8 (44.4 %) patients and exceeded 6 mm in 6 (33.3 %) patients, which corresponded to stages III and IV of the diseases. Doppler ultrasonography recorded intense intratumoral blood flow in 100 % of cases. In 8 (44.4 %) cases, metastatic lesions of the cervical lymph nodes were observed.

Conclusion. Transoral ultrasound diagnosis of tongue cancer is a highly informative, safe and modern method providing surgeons with information that helps in choosing the scope of surgical treatment and in determining the disease prognosis at the preoperative stage. The accuracy of the method was 87 %, the sensitivity was 85 %, and the specificity was 86.2 %.

Keywords:

tongue cancer, ultrasound examination, transoral access

For correspondence:

Maria G. Ilchenko – Cand. Sci. (Med.), scientific fellow at the Tumor Diagnostics Department National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: maria_ilchenko80@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9126-0646>

SPIN: 2856-7946, AuthorID: 734046

ResearcherID: AAT-9807-2020

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Maksimova N. A., Engibarjan M. A., Ilchenko M. G., Akopian L. G., Gurnak V. V., Egorova A. S., Cherkes M. A. Potential of sonography in diagnosis of tongue tumors. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(1): 40-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-1-5>.

The article was submitted 08.10.2021; approved after reviewing 07.02.2022; accepted for publication 14.03.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Рак языка составляет долю в 65 % в структуре заболеваемости злокачественных новообразований полости рта и развивается из элементов плоского эпителия. Мужчины болеют в 5–7 раз чаще, чем женщины, как правило, в зрелом возрасте – после 50 лет [1; 2]. Частота развития злокачественных новообразований языка неуклонно растет [3]. Несмотря на то, что рак языка является локализацией доступной для осмотра, до 80 % больных длительное время не обращаются к врачу и на момент первичного обращения стадия заболевания составляет III–IV. Все это подтверждает актуальность темы диагностики и лечения рака языка.

Систематическое взаимодействие слизистой языка с различными жевательными смесями, сигаретным дымом, крепким алкоголем, а также хронические заболевания языка, такие как: язвы, инфекция в полости рта, травматизация, эритроплакия, лейкоплакия, – являются этиологическими факторами развития рака языка [1–5].

В 65 % случаев опухоль располагается по боковым поверхностям языка и в 90–95 % случаев это плоскоклеточный рак. По форме выделяют папиллярную, язвенную, инфильтративную и инфильтративно-язвенную формы рака языка.

По развитию и росту выделяются экзофитная опухоль, выступающая в ротовую полость и эндофитная, диффузная опухоль, прорастающая в глубокие слои языка, полости рта.

Метастатическое поражение шейных лимфатических узлов при раке языка встречается в 40–80 %. Гематогенные метастазы встречаются редко, могут поражать печень, лёгкие, кости скелета, головной мозг [6].

Точная информация о степени распространенности опухолевого процесса на дооперационном этапе позволяет выбрать необходимую стратегию лечения [7–8].

Неинвазивным, простым в использовании методом для обнаружения изменений свободной части языка и лимфатических узлов шеи является ультразвуковое исследование (УЗИ) [9; 10]. Однако применение УЗИ в первичной диагностике рака языка недостаточно изучено и требует специального рассмотрения всевозможных аспектов.

Цель исследования: изучить возможности ультразвукового исследования в первичной диагностике и клиническом стадировании рака языка.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные УЗИ 18 пациентов, в возрасте от 40 до 70 лет со злокачественными опухолевыми процессами языка. По полу пациенты были распределены следующим образом: мужчины – 14 (77,7 %), женщины – 4 (22,2 %).

УЗИ выполнялись на аппаратах «IU 22 PHILIPS» широкополосными мультимодальными линейными датчиками, 5–17 МГц.

Для оценки формы, размеров, эхогенности, эхо-структуры, глубины инвазии использовались: расстояние от поверхности новообразования до нижней границы опухоли, вглубь мышцы языка, васкуляризации в режимах ДГ, ЭДК первичной опухоли, располагающейся в боковых и передних отделах подвижной части языка. Вы проводили УЗИ трансоральным доступом.

Полученные результаты глубины инвазии новообразования сравнивались с данными гистологического исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании больных раком языка с применением УЗИ трансоральным доступом удается визуализировать опухоль и определить распространенность процесса. В табл. 1 представлены основные сонографические критерии опухолей языка пациентов, вошедших в наше исследование.

В результате исследования форма опухолей языка превалировала округлая у 13 (72,2 %), продолговатая форма зарегистрирована у 5 (27,7 %) пациентов, эхо-структура у 10 (55,5 %) была неоднородная, контуры у большинства встречались ровные, четкие – 13 (72,2 %), все новообразования имели пониженную акустическую плотность, глубина инвазии составляла у 8 (44,4 %) от 2 до 6 мм и у 6 (33,3 %) больше 6 мм, что соответствует III, IV стадиям заболевания и подтверждает литературные данные о позднем обращении пациентов. При ДГ регистрировался интенсивный внутриопухолевый кровоток. В 8 (44,4 %) случаях наблюдалось метастатическое поражение шейных лимфоузлов.

Точность метода составила 87 %, чувствительность 85 %, специфичность 86,2 %.

Клинический пример.

Больная М. 1960 года рождения обратилась на прием с жалобами на наличие опухоли на языке, считает

себя больной в течение трех месяцев, когда обнаружила узловое образование на шее слева. Не лечилась.

При осмотре в сонном треугольнике шеи слева определяется плотный, ограничено подвижный узел до 25 мм. На боковой поверхности свободной части языка слева определяется опухолевый инфильтрат размерами 45 × 25 мм.

Пациентке выполнена КТ головного мозга и мягких тканей шеи: патологических изменений в веществе головного мозга не выявлено. Инфильтративное поражение языка, мтс в л/у шеи слева.

В проекции боковой поверхности свободной части языка слева определяется гипоехогенное образование неправильной формы, контуры неровные, нечеткие, размером 1,3 × 3,0 см, глубина инвазии – 13 мм (рис. 1), при ДГ – гиперинтенсивный интранодулярный кровоток (рис. 2).

Шейные лимфоузлы справа не увеличены, слева в верхней трети 1,3–2,3 см (рис. 3).

Выполнена биопсия опухоли языка – пласты плоскоклеточной карциномы с тенденцией к ороговлению. Незначительная лейкоцитарная инфильтрация. Выполнена пункционная биопсия указанного лимфоузла. Цитограмма характерна для метастаза плоскоклеточной карциномы с ороговлением.

На основании проведенного клинко-диагностического исследования установлен диагноз: рак языка с метастазами в лимфоузлы шеи слева St III (T3N1M0), кл. гр. 2.

Пациентке выполнено хирургическое лечение в объеме комбинированной резекции дна полости рта с микрохирургической пластикой, шейная лимфаденэктомия слева. Гистологический анализ: метастаз плоскоклеточной карциномы с ороговлением;

Таблица 1. Сонографические критерии опухолей языка

Диагностические критерии		Абс. число	%
Форма	Округлая	10	55,5
	Продолговатая	4	22,2
	Неправильная	4	22,2
Размер	До 20 мм	7	38,9
	20–40 мм	8	44,4
	Более 40 мм	3	16,7
Контуры	Ровные/четкие	13	72,2
	Ровные/нечеткие	-	-
	Неровные/четкие	3	16,7
	Неровные/нечеткие	2	11,1
Эхо-структура	Однородная	6	33,3
	Неоднородная	12	66,7
Акустическая плотность	Изоэхогенная	-	-
	Гипоэхогенная	18	100
	Анэхогенная	-	-
Глубина инвазии	До 5 мм	4	22,2
	4–10 мм	8	44,4
	Более 10 мм	6	33,3
Поражение л/у	Есть	8	44,4
Поражение л/у	Нет	10	55,5
Васкуляризация	Центральная	5	27,8
	Периферическая	0	0
	Смешанная	13	72,2
Интенсивность кровотока	Изоинтенсивный	5	27,8
	Гиперинтенсивный	10	55,5
		3	16,7

плоскоклеточная карцинома с ороговением, инфильтративным ростом. Инвазия в глубокий мышечный слой. Инвазия – 10 мм. Следующим этапом после топометрической подготовки на компьютерном томографе Simens Somatom (Эффективная доза за исследование 4,5 мЗв) с использованием рентгеноконтрастных меток и дозиметрического планирования проведен курс дистанционной гамма-терапии на ложе удаленной опухоли и лимфоколлектор, облучение осуществлялось на аппарате «ТЕРАТРОН», РОД 2,4 Гр, 5фракций в неделю, 17фракций, СОД 40,8 Гр (42изоГр). Заключительный диагноз. Рак языка с метастазами в лимфатические узлы шеи слева, StIII, pT3N1M0, состояние после комбинированного лечения, кл. гр. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований можно с уверенностью сказать, что определение глубины инвазии опухоли при трансоральном доступе УЗИ языка, а также исследование мягких тканей шеи для выявления метастатических регионарных лимфоузлов помогает установить стадию заболевания. Таким образом, УЗ-диагностика рака языка – высокоинформативный, безопасный, современный метод, дающий информацию врачам-хирургам, помогающую в выборе объема хирургического лечения и на дооперационном этапе определить прогноз заболевания. Точность метода составила 87 %, чувствительность – 85 %, специфичность – 86,2 %.



Рис. 1. Эхограмма опухоли языка в В-режиме – гипоехогенное новообразование, неправильной формы, контуры неровные, нечеткие, эхо-структура неоднородная, размером 1,3 × 3,0 см.

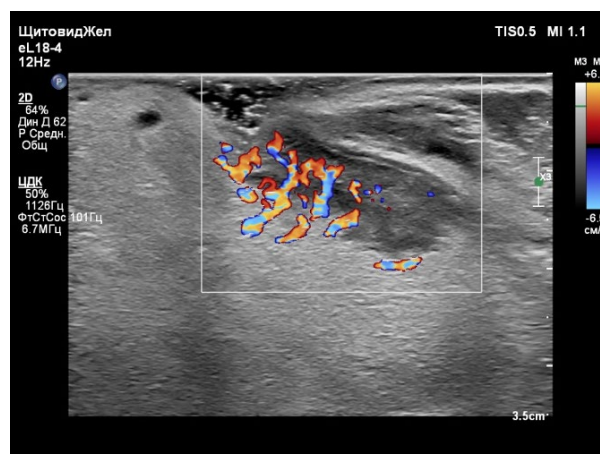


Рис. 2. Эхограмма опухоли языка в режиме ЦДК: регистрируется гиперинтенсивный интра-, перинодулярный кровоток.

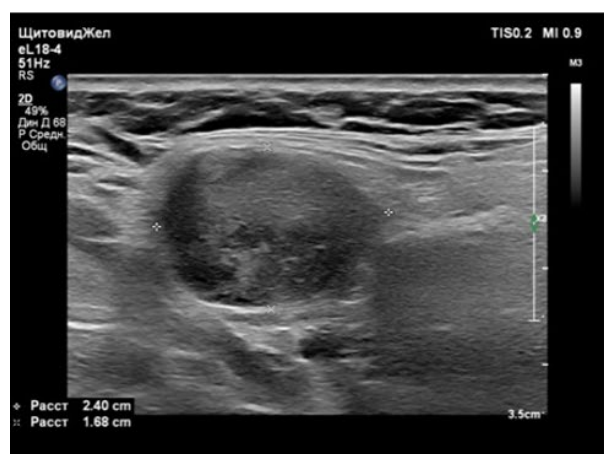
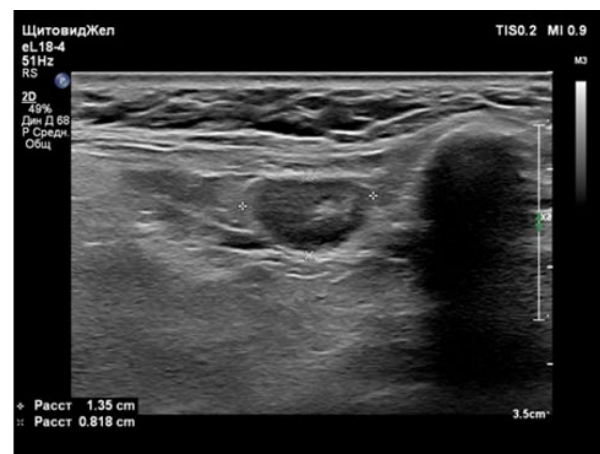


Рис. 3 Эхограмма боковых поверхностей шеи в В-режиме – гипоехогенные лимфоузлы, неоднородной эхо-структуры, размерами 1,3–2,4 см.



Список источников

1. Алиева С. Б., Алымов Ю. В., Кропотов М. А. Рак слизистой оболочки полости рта. Онкология. Клинические рекомендации. Под ред. М.И. Давыдова. М.: Издательская группа РОНЦ, 2015, 27-37 с.
2. Кит О. И., Дурицкий М. Н., Шелякина Т. В., Енгибарян М. А. Особенности выявляемости онкологических заболеваний органов головы и шеи в условиях онкологического учреждения и учреждения общелечебной сети. Современные проблемы науки и образования. 2015;(4):451.
3. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018, 250 с.
4. Гельфанд И. М., Романов И. С., Удинцов Д. Б. Тактика лечения локализованных форм рака слизистой оболочки полости рта. Опухоли головы и шеи. 2016;6(1):43–45. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2016-6-1-43-45>
5. Болотина Л. В., Владимирова Л. Ю., Деньгина Н. В., Новик А. В., Романов И. С. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2018;8(3S2):71–82. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-71-82>
6. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. 5-е изд., доп. и перераб. М.: Практическая медицина, 2013, 480 с.
7. Степанов С. О., Митина Л. А., Ратушная В. В., Долгачева Д. В., Соловьев В. А., Колесникова Е. В. Ультразвуковая диагностика опухолей языка. Онкохирургия. 2013;5(4):4–7. Доступно по: <http://oncosurgery.oncology.ru/archive/2013/04/1.htm>. Дата обращения: 04.02.2021.
8. Аллахвердиева Г. Ф., Синюкова Г. Т., Кропотов М. А., Мудунов А. М., Яковлева Л. П., Саприна О. А. и др. Ультразвуковая диагностика рака языка. Определение глубины инвазии опухоли. Злокачественные опухоли. 2015;(4S2(16)):49–52. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2015-4s2-49-52>
9. Соловьев В. А., Решетов И. В., Митина Л. А., Степанов С. О., Казакевич В. И., Щербина В. Г., Бородин Н. Б. Ультразвуковое исследование при раке языка и дна полости рта. Медицинская визуализация. 2015;(1):26–31.
10. Соловьев В. А., Ратушная В. В., Митина Л. А., Степанов С. О. Возможности ультразвуковой диагностики в выявлении начальных опухолей языка. SonoAce Ultrasound. 2021;33:58–62.

Информация об авторах:

Максимова Наталья Александровна – д.м.н., профессор, заведующая радиоизотопной лабораторией с группой УЗИ ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0400-0302>, SPIN: 1785-9046, AuthorID: 375005, ResearcherID: AAT-9775-2020, Scopus Author ID: 57211495326

Енгибарян Марина Александровна – д.м.н., заведующая отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7293-2358>, SPIN: 1764-0276, AuthorID: 318503, Scopus Author ID: 57046075800

Ильченко Мария Геннадьевна ✉ – к.м.н., научный сотрудник отдела диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9126-0646>, SPIN: 2856-7946, AuthorID: 734046, ResearcherID: AAT-9807-2020

Акопян Людмила Геннадьевна – врач-радиолог радиоизотопной лаборатории с группой УЗИ ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1013-6553>, SPIN: 4348-1471, AuthorID: 735227

Гурнак Виктор Викторович – к.м.н., врач-радиолог радиоизотопной лаборатории с группой УЗИ, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1958-1197>, SPIN: 9581-8030, AuthorID: 794885

Егорова Анна Сергеевна – врач УЗИ радиоизотопной лаборатории с группой УЗИ ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7139-1956>, SPIN: 6204-5624, AuthorID: 799247

Черкес Мария Александровна – к.м.н., врач-онколог консультативно-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4576-2829>, SPIN: 8534-3323, AuthorID: 799197

Вклад авторов:

Максимова Н. А. – идея, научное руководство, итоговые выводы;
Енгибарян М. А. – идея, научное редактирование текста;
Ильченко М. Г. – написание статьи, сбор, обработка, анализ материала;
Акопян Л. Г. – сбор материала, обработка материала, интерпретация данных;
Гурнак В. В. – сбор материала, обработка материала, доработка текста;
Егорова А. С. – сбор материала, подготовка рисунков;
Черкес М. А. – сбор материала, обработка материала.

ЛЕЙОМИОСАРКОМА КОЖИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ КОЖИ ГОЛОВЫ И КОЖИ ГОЛЕНИ. ОПИСАНИЕ НАБЛЮДЕНИЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е. М. Непомнящая[✉], Ю. В. Ульянова, М. А. Енгибарян, Т. О. Лаптева, М. А. Кузнецова

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ nas_mich82@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Мягкотканые злокачественные опухоли и, в частности, лейомиосаркомы, локализующиеся в коже, встречаются редко. В кожных лейомиосаркомах выделяют поверхностные и глубокие формы. Для первичных подкожных лейомиосарком характерна узловая форма. Опухоль может распространяться на подлежащую мышечную фасцию. Иммунофенотип лейомиосарком определяется следующими антителами: ASMA, desmin, N-cadherin. Возможна экспрессия PanCK. В литературе существуют противоречивые суждения о клиническом течении и биологическом поведении кожных лейомиосарком. Вероятно, это обусловлено гетерогенностью опухоли и особенностями канцерогенеза, связанного с молекулярно-генетическими изменениями. Обнаружение этих опухолей при гистологическом исследовании операционного материала побудило к анализу литературы и собственного материала. Проведен анализ опухолей кожи за 5 лет (2016–2020 гг.). За этот период опухоли были диагностированы у 2522 пациентов. Основным гистотипом были плоскоклеточные и базальноклеточные раки. Лейомиосарком кожи за этот период на нашем материале диагностировано не было. Приведены два наблюдения лейомиосаркомы кожи: волосистой части кожи головы и кожи голени. Описана морфологическая и иммуногистохимическая картина опухолей. Выполненное иммуногистохимическое исследование позволило подтвердить морфологический диагноз и установить иммунофенотип опухолей. При установлении морфологического диагноза в одном наблюдении возникли трудности, обусловленные редкостью данной патологии и неоднозначностью трактовки гистологических изменений. Анализ гистологических препаратов, проведение иммуногистохимического исследования позволили верифицировать опухоль как лейомиосаркому с характерным для нее иммунофенотипом. Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости проведения морфологического и иммуногистохимического исследования в специализированных научных онкологических центрах.

Ключевые слова:

саркома, кожа головы, мягкие ткани, иммуногистохимическое исследование, клинические данные, обзор литературы

Для корреспонденции:

Непомнящая Евгения Марковна – д.м.н., профессор, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: nas_mich82@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0521-8837>

SPIN: 8930-9580, AuthorID: 519969

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Непомнящая Е. М., Ульянова Ю. В., Енгибарян М. А., Лаптева Т. О., Кузнецова М. А. Лейомиосаркома кожи волосистой части кожи головы и кожи голени. Описание наблюдений и обзор литературы. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(1): 46-52.

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-1-6>.

Статья поступила в редакцию 05.07.2021; одобрена после рецензирования 21.12.2021; принята к публикации 14.03.2022.

© Непомнящая Е. М., Ульянова Ю. В., Енгибарян М. А., Лаптева Т. О., Кузнецова М. А., 2022

LEIOMYOSARCOMA OF THE SCALP AND LOWER LEG SKIN. CLINICAL CASES AND LITERATURE REVIEW

E. M. Nepomnyashaya[✉], Yu. V. Ulianova, M. A. Engibaryan, T. O. Lapteva, M. A. Kuznetsova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-don, Russian Federation

✉ nas_mich82@mail.ru

ABSTRACT

Malignant soft tissue tumors localized in the skin, particularly leiomyosarcoma, are rare. Cutaneous leiomyosarcomas could have superficial and deep forms, while subcutaneous leiomyosarcomas are usually nodular. The tumor can spread to the underlying muscle fascia. The immunophenotype of leiomyosarcoma is determined by the following antibodies: ASMA, desmin, and N-cadherin; expression of PanCK is also possible. Researchers do not have any common opinion on the clinical course and biological behavior of cutaneous leiomyosarcomas. This is probably due to the tumor heterogeneity and the carcinogenesis specificity associated with molecular genetic changes. We detected these tumors at the histological examination which resulted in an analysis of the literature and our own material. We analyzed cutaneous tumors diagnosed in 2522 patients during 5 years (2016–2020). Squamous cell and basal cell histotypes were the most common ones. We did not diagnose cutaneous leiomyosarcoma in our material during this period. This article presents two cases of cutaneous leiomyosarcoma localized in the scalp and calf skin. Morphological and immunohistochemical profiles of the tumors are described. The immunohistochemical analysis confirmed the morphological diagnosis and established the tumor immunophenotypes. The morphological diagnosis in one case was complicated due to the rarity of this pathology and the ambiguity of the interpretation of histological changes. Analysis of histological preparations and immunohistochemical study allowed verification of the tumor as leiomyosarcoma with its characteristic immunophenotype. All of the above demonstrate the need to perform morphological and immunohistochemical tests in specialized research cancer centers.

Keywords:

sarcoma, scalp skin, soft tissues, immunohistochemical study, clinical data, literature review

For correspondence:

Evgeniya M. Nepomnyashaya – Dr. Sci. (Med.), professor, pathologist at the pathology Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: nas_mich82@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0521-8837>

SPIN: 8930-9580, AuthorID: 519969

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Nepomnyashaya E. M., Ulianova Yu. V., Engibaryan M. A., Lapteva T. O., Kuznetsova M. A. Leiomyosarcoma of the scalp and lower leg skin. Clinical cases and literature review. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(1): 46-52. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-1-6>.

The article was submitted 05.07.2021; approved after reviewing 21.12.2021; accepted for publication 14.03.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Кожные злокачественные опухоли подразделяют на эпителиальные и мезенхимальные. Рак кожи – один из самых распространенных типов рака, который в большинстве случаев появляется на открытых для солнца участках кожи. Рак кожи развивается из клеток, которые в результате мутаций приобрели способность к неконтрольному размножению и перестали подчиняться общим механизмам регуляции. Злокачественные опухоли кожи могут развиваться из разных тканей [1].

Один из вариантов стромальных злокачественных опухолей – это опухоли мышечного происхождения. Первичные подкожные лейомиосаркомы проявляются узлом или очагом диффузного уплотнения. Опухоль может распространяться на подлежащую мышечную фасцию, а также вдоль подкожных вен [2–4]. Частота кожных сарком составляет 2–3 % от числа всех кожных мягкотканых сарком.

Лейомиосаркомы кожи, как все мягкотканые лейомиосаркомы, имеют характерные цитологические и гистологические признаки. Гладкомышечные клетки в высокодифференцированных опухолях выглядят продолговатыми, с сигаровидными, расположенными в центре, ядрами и эозинофильной цитоплазмой. Иногда клетки располагаются в виде палисада. В низкодифференцированных опухолях встречаются анапластические причудливые многоядерные гигантские клетки. Количество митозов различно, в том числе имеются атипичные формы [5–8].

Существуют данные, что подкожные лейомиосаркомы метастазируют с частотой от 30 до 60 %, а частота рецидивов составляет 80 % случаев и рецидивизируют в течение 5 лет [7].

Существуют противоречивые мнения о клиническом течении и биологическом поведении кожных лейомиосарком. Имеются данные, что дермальные лейомиосаркомы связаны с синдромом Li-Fraumeni [9]. Высказывается предположение о том, что EBV-ассоциированные лейомиосаркомы могут наблюдаться у иммуносупрессивных пациентов [5].

Вопросы канцерогенеза, в том числе сарком мягких тканей, в последние годы рассматриваются на молекулярно-генетическом уровне, что дает возможность по-новому подойти к их трактовке и терапии [10]. Описана в ряде наблюдений герминальная FN мутация [11].

Иммунофенотип лейомиосарком мягких тканей характеризуется гиперэкспрессией ASMA, desmin, N-cadherin, MSA. В 45 % случаев имеет место экспрессия кератинов [9; 12].

Клинические проявления и выраженность симптомов зависят от первичной локализации и размеров опухоли. Чаще всего саркомы мягких тканей головы и шеи имеют бессимптомное течение.

Предоперационная верификация патологического процесса устанавливается на основании гистологического исследования ткани образования. Существует два метода получения материала для исследования:

- толстоигольная биопсия;
- открытая биопсия.

Биопсия должна быть выполнена в той локализации, которая во время операции будет входить в зону иссечения опухолевого образования.

В лечение пациента с саркомами мягких тканей головы и шеи требуется комплексный подход с привлечением ряда специалистов: хирурга, лучевого диагноста, патоморфолога, химиотерапевта, радиолога. Хирургическое вмешательство является основным методом лечения пациентов с данной патологией. Рост сарком мягких тканей происходит в капсуле, которая впоследствии отодвигает близлежащие ткани. Эта оболочка называется псевдокапсулой. Оперативное вмешательство подразумевает удаление псевдокапсулы единым блоком с отрицательными краями резекции без ее повреждения, так как нарушение целостности этого образования повышает риск рецидива опухоли. В постоперационном периоде может проводиться лучевая терапия для обеспечения местного контроля. К дополнительным методам лечения можно отнести химиотерапию и лучевую терапию.

Прогноз при саркомах мягких тканей головы и шеи во многом зависит от размера опухоли, первичной локализации. При проведении ранних диагностических мероприятий и адекватной своевременной терапии прогноз благоприятный.

В литературе приводятся единичные наблюдения кожных лейомиосарком. Они касаются опухолей с преимущественной локализацией на проксимальных отделах конечностей.

Лечение дермальной саркомы заключается в правильном хирургическом удалении первичной опухоли с широким захватом окружающих тканей. Рецидивы лейомиосаркомы характеризуются агрессивным течением [1; 6].

Клинические данные

Представлены клинические данные, результаты морфологического и иммуногистохимического исследования. Проведен анализ опухолей кожи за 5 лет (2016–2020 гг.).

За 5 лет (2016–2020 гг.) в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России было прооперировано 2522 больных с эпителиальными опухолями кожи. Средний возраст – 50–59 лет. Распределение по возрасту и полу были примерно одинаковым.

Основными злокачественными эпителиальными опухолями являлись базальноклеточный (2200, 88 %) и плоскоклеточный (284, 11 %) рак кожи. Все другие злокачественные опухоли (метатипический рак, рак потовых и сальных желез, рак из клеток Меркеля) были представлены единичными наблюдениями (< 1 %).

Неэпителиальные злокачественные опухоли кожи встретились у 648 больных. Основная возрастная группа – 60–69 лет. В основном опухоли имели место у пациентов после 50 лет. Распределение по полу и возрасту также было примерно одинаковым.

Распределение по нозологическим формам было следующим. Злокачественная меланома – 593 (91,5 %), фибросаркома – 32 (5 %), неходжкинская лимфома, лимфомы кожи – 23 наблюдения (3,5 %).

Клинические наблюдения

Лейомиосаркома на нашем материале за период 2016–2020 гг. диагностирована не была. В связи с редкостью данной злокачественной опухоли саркомы мягких тканей кожи приводим наши наблюдения.

Наблюдение 1. Больной Ж. 1971 года рождения поступил в отделение опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России 11.05.2021 г. с диагнозом: злокачественное новообразование кожи головы, кл. гр. 2.

После ушиба на коже головы появилось розоватое пятно, которое постепенно увеличивалось в размерах и на его месте образовалась опухоль.

В коже под эпидермисом волосистой части головы образование 2,0 × 1,5 см мягкой консистенции. Кожа над образованием не изменена.

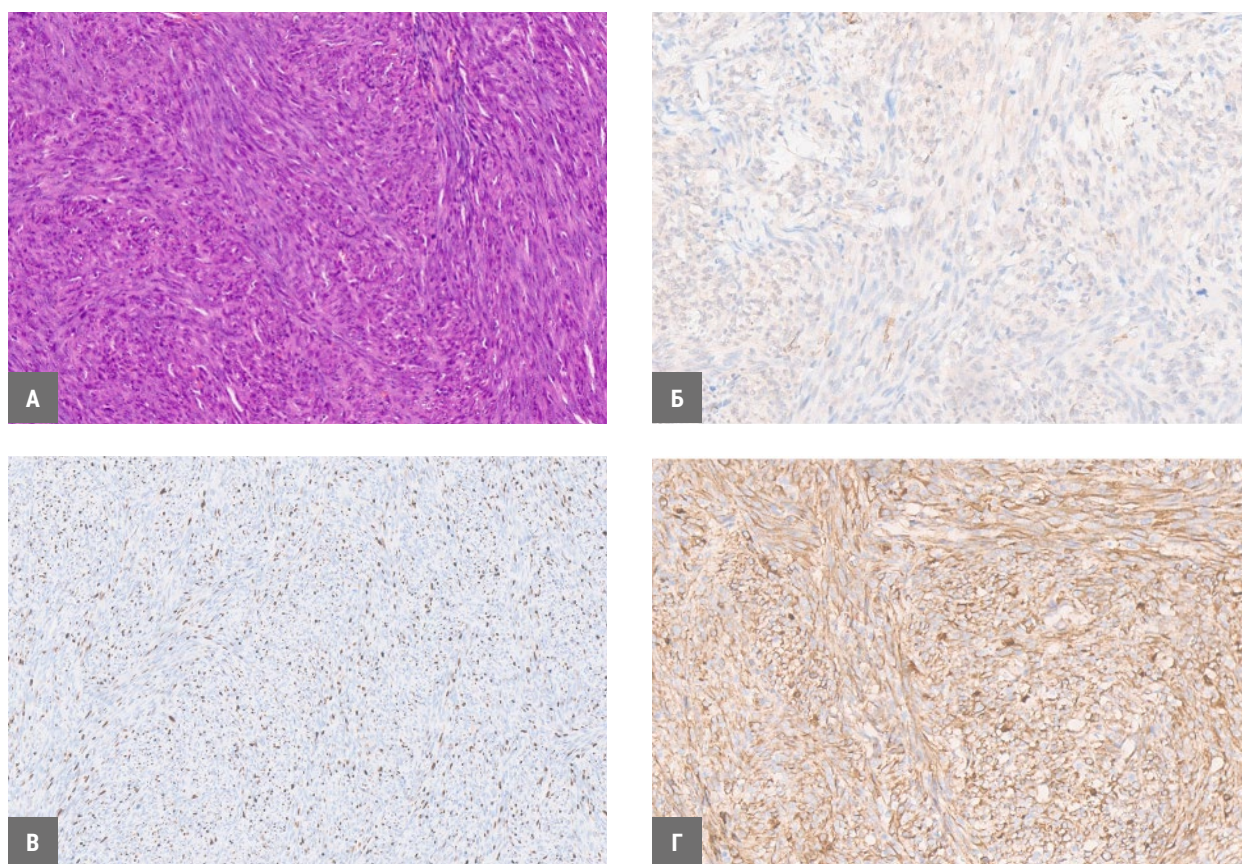


Рис. 1. Микроархитектоника лейомиосаркомы кожи, А-Г – лейомиосаркома кожи, А – лейомиосаркома G3, Б – позитивная реакция с SMA, Г – позитивная реакция с caldeston, В – пролиферативная активность Ki-67, А – окраска гематоксином и эозином, Б, В, Г – иммуногистохимическая реакция, А, Б, В, Г – × 200.

Выполнена пункция образования кожи волосистой части головы – при цитологическом исследовании клеточный состав представлен резко полиморфными опухолевыми клетками веретеновидной формы, с крупными овальными ядрами с ядрышками, с обильной, отчасти вакуолизированной светлой цитоплазмой, одиночными многоядерными клетками, элементами выраженного воспаления (нейтрофильные лейкоциты в обильном количестве), единичные элементы сосудов. Цитограмма злокачественного новообразования саркоматозной природы. СРКТ головы: патологических изменений в веществе головного мозга не выявлено, опухоль теменной области 2 × 2,1 см без инвазии в костные структуры. УЗИ л/узлов шеи – Шейно/над/подключичные л/у с 2-х сторон не увеличены.

Патологии органов грудной и брюшной полости не выявлено. Выполнено удаление образования.

Для морфологического исследования доставлен кожный лоскут с опухолевым узлом размерами 1,8 × 1,4 см. Узел выбухает над поверхностью эпидермиса

на 0,5 см, серого цвета, плотный, крупнобугристый.

При гистологическом исследовании были обнаружены следующие изменения. В лоскуте кожи под эпидермисом – G3 веретенноклеточная саркома с инфильтративным ростом, инвазией IV уровня, в некоторых препаратах – инвазия распространяется на жировую клетчатку. В опухоли определяется высокая митотическая активность. Отмечаются обширные кровоизлияния. Эпидермис изъязвлен. Вне опухоли – незначительная лейкоцитарная инфильтрация. Опухоль удалена в пределах здоровых тканей. Края резекции имеют обычное строение. Гистологическая картина более всего соответствует лейомиосаркоме; pT1. Проведено иммуногистохимическое исследование. Выявлена положительная реакция в опухолевых клетках с антителами Caldesmon, SMA. Проллиферативная активность (Ki-67), положительная реакция в 30 % ядер опухолевых клеток. Отсутствует экспрессия в опухолевых клетках с антителом миогенин. Таким образом, проведенное иммуногистохимическое

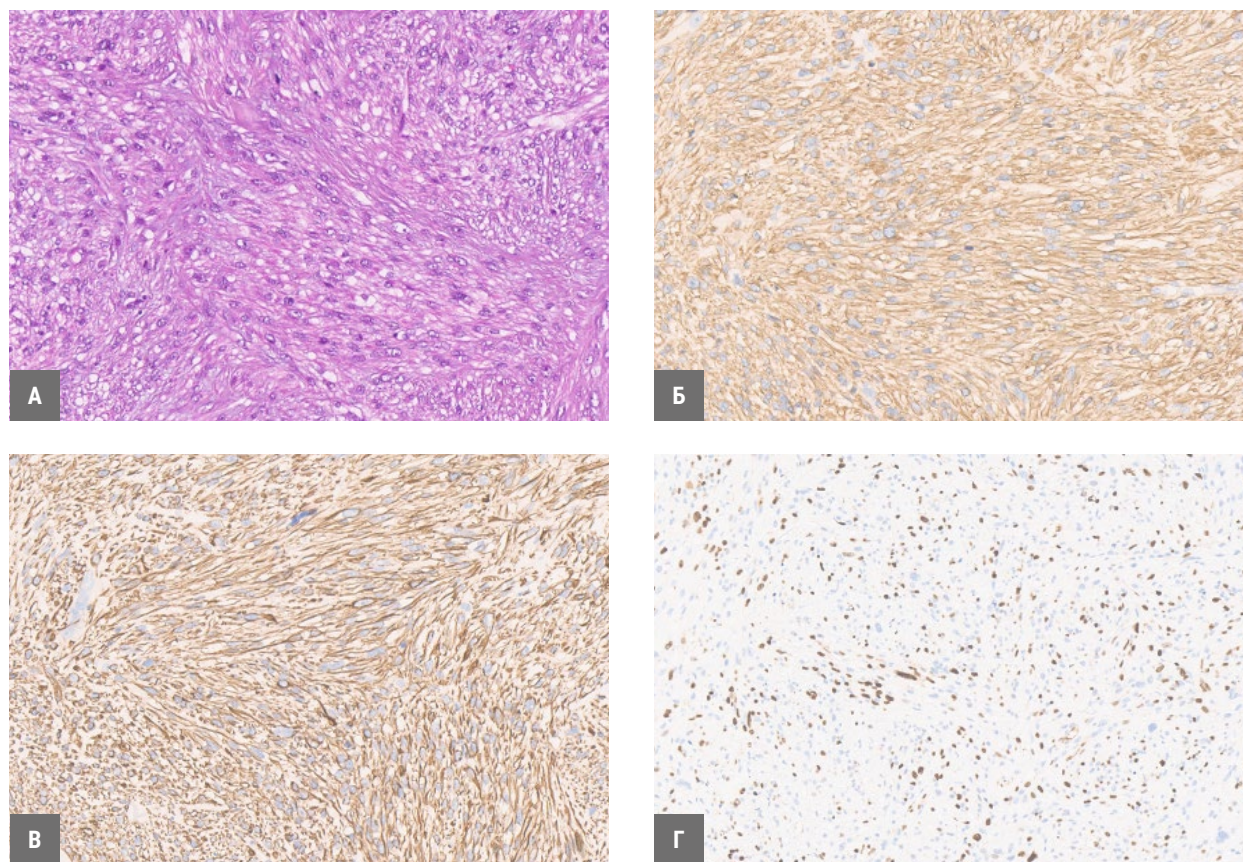


Рис. 2. Микроструктура глубокой лейомиосаркомы кожи голени, А-Г – лейомиосаркома кожи голени, А – лейомиосаркома G1, Б – положительная реакция со SMA, В – положительная реакция с caldesmon, Г – пролиферативная активность Ki-67, А – окраска гематоксилином и эозином, Б, В, Г – иммуногистохимическая реакция, А, Б, В, Г – × 200.

исследование дало возможность установить иммунофенотип опухоли – лейомиосаркома (рис. 1).

В дальнейшем больной находится под наблюдением.

Наблюдение 2. Больной, 87 лет поступил с жалобами на наличие опухоли кожи правой голени. В непрофильном медицинском учреждении произведено удаление образования. Поставлен диагноз дерматофиброма. В дальнейшем пациент обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России для консультации.

При пересмотре гистопрепаратов обнаружены следующие изменения. В кожном лоскуте, в дерме опухолевый узел, распространяющийся в жировую клетчатку. Опухоль представлена вытянутыми клетками с признаками гладкомышечной дифференцировки. Встречаются крупные клетки с гиперхромными, полиморфными ядрами. Определяются немногочисленные митозы. Высказано мнение о кожной лейомиосаркоме (атипичной гладкомышечной опухоли).

Для определения иммунофенотипа выполнено ИГХ-исследование. Проведенное ИГХ-исследование выявило следующие изменения: положительную реакцию с антителами SMA, caldesmon. Маркер

пролиферативной активности составил 30 % ядер опухолевых клеток. Экспрессия с маркером CD 34 отсутствовала.

Таким образом, морфологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток были характерны для кожной лейомиосаркомы (атипичной гладкомышечной опухоли) (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье дан анализ опухолей кожи на основе данных 2522 пациентов ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России за 5 лет (2016–2021 гг.). Установлено, что мягкотканые опухоли кожи встречаются редко. Лейомиосаркома кожи за этот период на нашем материале не была обнаружена, что и побудило к описанию наших наблюдений.

Приведены два наблюдения лейомиосаркомы кожи: волосистой части головы и кожи голени. Описана морфологическая и иммуногистохимическая картина этих опухолей. Отмечено, что имеются трудности морфологической диагностики в верификации. Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости морфологического исследования в специализированных онкологических научных центрах.

Список источников

1. NCCN Guidelines for Patients: Soft Tissue Sarcoma, 2020. Доступно по: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/sarcoma-patient.pdf>. Дата обращения: 03.06.2020.
2. Shah J, Patel S, Singh B, Wong R. Head and Neck Surgery and Oncology. 5th ed. New York: Elsevier, 2020, 896 p.
3. Soft tissue sarcomas: a guide for patients. Information based on ESMO Clinical Practice Guidelines, 2016. Доступно по: <https://www.esmo.org/content/download/75509/1380040/file/esmo-acf-soft-tissue-sarcomas-guide-for-patients.pdf>. Дата обращения: 03.06.2020.
4. Кроусон А. Н., Марго С., Мим М. С. Интерпретация биопсий кожи. Первичные нелимфоидные опухоли кожи. Пер. с англ. под ред. О. Р. Катунинной. М.: Практическая медицина, 2019, 520 с.
5. Cutaneous leiomyosarcoma (atypical smooth muscle tumors). In: Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, eds. WHO Classification of Skin Tumours. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2018;11:330–331.
6. Сатбаева Э. Б., Мухаметгалиев Н. А., Исакова Э. Е. Кожная лейомиосаркома / атипичная гладкомышечная опухоль. Онкология и радиология Казахстана. 2020;(2(56)):22–25.
7. Leiomyosarcoma. The WHO classification of Tumors. Soft Tissue and Bone Tumors. 5th Edition. 2020;3:195–197.
8. Wang W-L, Bones-Valentin RA, Prieto VG, Pollock RE, Lev DC, Lazar AJ. Sarcoma metastases to the skin: a clinicopathologic study of 65 patients. Cancer. 2012 Jun 1;118(11):2900–2904. <https://doi.org/10.1002/cncr.26590>
9. Kraft S, Fletcher CDM. Atypical intradermal smooth muscle neoplasms: clinicopathologic analysis of 84 cases and a reappraisal of cutaneous "leiomyosarcoma". Am J Surg Pathol. 2011 Apr;35(4):599–607. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31820e6093>
10. Кит О. И., Шапошников А. В. Общий канцерогенез теории-модели (пособие для врачей) монография. Ростов-на-Дону: ООО «ИД Меркурий», 2021, 128 с.
11. Smit DL, Mensenkamp AR, Badeloe S, Breuning MH, Simon MEH, van Spaendonck KY, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families referred for fumarate hydratase germline mutation analysis. Clin Genet. 2011 Jan;79(1):49–59. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01486.x>
12. Massi D, Franchi A, Alos L, Cook M, Di Palma S, Enguita AB, et al. Primary cutaneous leiomyosarcoma: clinicopathological analysis of 36 cases. Histopathology. 2010 Jan;56(2):251–262. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03471.x>

Информация об авторах:

Непомнящая Евгения Марковна ✉ – д.м.н., профессор, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0521-8837>, SPIN: 8930-9580, AuthorID: 519969

Ульянова Юлия Викторовна – к.м.н., врач-хирург отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 1276-9063, AuthorID: 457370

Енгибарян Марина Александровна – д.м.н., заведующая отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7293-2358>, SPIN: 1764-0276, AuthorID: 318503, Scopus Author ID: 57046075800

Лаптева Татьяна Олеговна – заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6544-6113>, SPIN: 2771-3213, AuthorID: 849370

Кузнецова Марина Александровна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 7647-1737, AuthorID: 1058870

Вклад авторов:

Непомнящая Е. М. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, подготовка иллюстраций, проведение цитологических, гистологических, иммуногистохимических исследований, редактирование;

Ульянова Ю. В. – проведение операций, техническое редактирование, сбор литературы;

Енгибарян М. А. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование, проведение операций;

Лаптева Т. О. – проведение цитологических, гистологических, иммуногистохимических исследований;

Кузнецова М. А. – проведение гистологического и иммуногистохимического исследования.



Федеральное государственное бюджетное учреждение
**НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ**
Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
**Южно-Российский
онкологический журнал**

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
South Russian Journal of Cancer

www.cancersp.com

