

Для цитирования: Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С., Костромицкий Д.Н., Августинович А.В., Фролова И.Г., Усова А.В., Черемисина О.В., Спирина Л.В. Непосредственные результаты предоперационной химиотерапии больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 23–31. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-23-31

For citation: Dobrodeev A. Yu., Afanasyev S. G., Tarasova A. S., Kostromitsky D. N., Avgustinovich A. V., Frolova I. G., Usova A. V., Cheremisina O. V., Spirina L. V. Short-term outcomes of preoperative chemotherapy in patients with upper ampullary rectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 23–31. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-23-31

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ

А.Ю. Добродеев¹, С.Г. Афанасьев¹, А.С. Тарасова¹, Д.Н. Костромицкий¹,
А.В. Августинович¹, И.Г. Фролова¹, А.В. Усова¹, О.В. Черемисина¹,
Л.В. Спирина^{1,2}

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru¹
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия²
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Аннотация

Цель исследования: изучить непосредственную эффективность и токсичность предоперационной химиотерапии у больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки. **Материал и методы.** В период с 2018 по 2020 г. в НИИ онкологии Томского НИМЦ проведено проспективное исследование, в которое было включено 47 больных операбельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки mT3N0M0 (при наличии негативных факторов прогноза – поражение мезоректальной фасции (CRM+), низкая степень злокачественности опухоли), mT4aN0M0 и mT3–4aN1M0. Больные были распределены на 2 группы: в I группе (n=22) проведено 3 курса предоперационной химиотерапии FOLFOX-4 и радикальная операция, во II группе (n=25) – применялось хирургическое лечение. У всех больных были выполнены лапароскопические операции в объеме передней резекции прямой кишки. **Результаты.** Предоперационная химиотерапия в запланированном объеме завершена у всех 22 (100 %) больных. Снижение стадии заболевания (downstaging) после химиотерапии по данным МРТ отмечено у 16 (72,7 %) больных: по первичному очагу (Т) у 12 (54,5 %) и по лимфатическим узлам (N) у 4 (18,2 %). Общая токсичность предоперационной химиотерапии не превышала 39,3 %, при этом выраженных нежелательных явлений зафиксировано не было. Частота радикальных операций (R0) – 100 %. Количество послеоперационных осложнений в I и II группах значимо не различалось – 18,2 и 16 % (p>0,05). Послеоперационной летальности не было. **Заключение.** Предоперационная химиотерапия при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки демонстрирует высокую непосредственную эффективность и не оказывает отрицательного влияния на течение периоперационного периода.

Ключевые слова: рак прямой кишки; хирургическое лечение; предоперационная химиотерапия.

SHORT-TERM OUTCOMES OF PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH UPPER AMPULLARY RECTAL CANCER

A.Yu. Dobrodeev¹, S.G. Afanasyev¹, A.S. Tarasova¹, D.N. Kostromitsky¹,
A.V. Avgustinovich¹, I.G. Frolova¹, A.V. Usova¹, O.V. Cheremisina¹,
L.V. Spirina^{1,2}

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

5, Kooperativny Street, 634009, Tomsk, Russia. E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru¹

Siberian State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia²

Abstract

The purpose of the study: to analyze short-term efficacy and tolerability of preoperative chemotherapy in patients with upper ampullary rectal carcinoma. **Material and Methods.** A prospective study conducted at the Cancer Research Institute (Tomsk, Russia) between 2018 and 2020 included 47 patients with operable cancer of the upper ampullary part of the rectum with mrT3N0M0 (mesorectal fascia involvement (CRM+) or low-grade cancer), mrT4aN0M0 and mrT3–4aN1M0. All patients were divided into two groups. Group I comprised 22 patients, who received 3 cycles of chemotherapy with FOLFOX-4 followed by surgery. Group II consisted of 25 patients, who underwent surgery alone. All patients underwent anterior resection of the rectum. **Results.** Group I patients completed all three cycles of preoperative chemotherapy. Downstaging after chemotherapy was observed in 16 (72.7 %) patients. No severe side effects of chemotherapy were found. The frequency of radical surgeries (R0) was 100 %. No significant differences in the rate of postoperative complications between the treatment groups were observed (18.2 % and 16 %, respectively, $p>0.05$). There were no cases of postoperative mortality. **Conclusion.** Compared with surgery alone, preoperative chemotherapy followed by surgery demonstrates a high short-term efficacy, does not adversely affect the course of the perioperative period.

Key words: rectal cancer; surgery; preoperative chemotherapy.

Введение

По данным мировой и отечественной медицинской статистики рак прямой кишки (РПК) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1, 2]. В большинстве случаев РПК развивается у лиц трудоспособного возраста, что обуславливает высокую медико-социальную значимость данной проблемы.

При местнораспространенном РПК в последние годы с успехом применяется химиолучевая терапия (ХЛТ) [3–6]. В ряде исследований было показано, что в результате предоперационной ХЛТ с использованием фторпиримидинов у 50–60 % больных отмечается уменьшение опухолевого процесса, в 10–30 % случаев подтверждается полный патоморфологический ответ опухоли на проводимую терапию [7, 8]. Кроме того, по данным мета-анализа [9] в случае ответа опухоли на предоперационную ХЛТ у больных РПК зафиксировано улучшение безрецидивной выживаемости.

Несмотря на определенные достижения в лечении РПК, при расположении опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки использование ХЛТ зачастую ограничено из-за высокого риска лучевых реакций и осложнений. Так, в результате

короткого курса лучевой терапии, проведенного на предоперационном этапе, было выявлено повышение частоты поздних лучевых осложнений: инконтиненции кала (62 %), выделения из прямой кишки слизи (27 %) и крови (11 %) [10]. Подобные результаты были получены в ряде других рандомизированных исследований [11, 12], когда после лучевой терапии было зарегистрировано достоверное увеличение частоты анальной инконтиненции и сексуальных дисфункций, которые существенно снижали качество жизни больных РПК [13, 14]. В связи с этим в настоящее время перспективы развития противоопухолевого лечения РПК при поражении верхнеампулярного отдела связываются с использованием только предоперационной химиотерапии, без применения лучевого компонента, так как прогрессирование опухолевого процесса после ХЛТ в большинстве случаев (20–38 %) происходит за счет гематогенного метастазирования [15–17].

Предоперационная химиотерапия позволяет оценить чувствительность опухоли к цитостатикам *in vivo*, оказывает ранее воздействие на субклинические микрометастазы, сокращает объем первичной опухоли и повышает её резектабельность. При этом у больных РПК химиотерапия в

отличие от ионизирующего излучения не оказывает негативного влияния на работу сфинктерного аппарата прямой кишки [18]. В последние годы в мировой литературе появился ряд исследований по оценке эффективности и переносимости предоперационной химиотерапии у больных РПК [16, 17, 19]. Следует отметить, что наиболее часто химиотерапия проводится с использованием фторпиримидинов и оксалиплатина, количество курсов химиотерапии варьирует от 4 до 6, а хирургическое лечение проводится через 4–8 нед после завершения предоперационной химиотерапии [20]. Вместе с тем, предоперационная химиотерапия имеет недостатки, ограничивающие её широкое применение (повышение частоты послеоперационных осложнений и летальности). Таким образом, поиск новых вариантов противоопухолевого воздействия при РПК до сих пор является актуальной задачей современной клинической онкологии.

Целью исследования явилось изучение непосредственной эффективности и переносимости предоперационной химиотерапии у больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки.

Материал и методы

В проспективное исследование было включено 47 больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки, которым в период с 2018 по 2020 г. было проведено лечение в абдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ. Больные были распределены на две группы методом «случай-контроль»: в I группе (основной) проведена предоперационная химиотерапия и радикальная операция (22 больных), во II группе (контрольной) – выполнено только хирургическое лечение (25 больных).

Критерии включения больных в исследование: операбельный рак верхнеампулярного отдела прямой кишки mT3N0M0 (при наличии негативных факторов прогноза, таких как поражение

мезоректальной фасции (CRM+) или низкая степень злокачественности опухоли), mT4aN0M0 и mT3–4aN1M0. Критерии исключения: положительный MSI-H статус при распространенности опухолевого процесса mT3N0M0. Статус мутаций в генах семейства RAS и BRAF в данном исследовании не влиял на выбор тактики лечения, так как на предоперационном этапе не предполагалось проведение таргетной терапии.

Больные в сравниваемых группах были сопоставимы по полу, возрасту и распространенности опухолевого процесса (табл. 1). Общее состояние больных по шкале ECOG 0–1. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 60,5 года. В большинстве случаев встречались стадии mT3c–4aN1M0 (65,9 %), реже – mT4aN0M0 (21,3 %) и mT3dN0M0 (12,8 %). Гистологический тип опухоли – аденокарцинома различной степени дифференцировки. Дистальный полюс опухоли находился на расстоянии >10 см от аноректальной линии. До начала лечения всем больным выполнялось комплексное обследование, включающее МРТ органов малого таза [21], видеокOLONоскопию с биопсией опухоли для гистологического исследования, СКТ органов грудной клетки и брюшной полости.

В I группе больных проводилось 3 курса предоперационной химиотерапии по схеме FOLFOX-4 (оксалиплатин в дозе 85 мг/м², внутривенная инфузия в течение 2 ч, в 1-й день; лейковорин в дозе 200 мг/м², внутривенная инфузия в течение 2 ч, в 1–2-й дни; 5-фторурацил в дозе 400 мг/м², внутривенно струйно и 600 мг/м², внутривенная инфузия в течение 22 ч, в 1–2-й дни). Интервал между курсами химиотерапии составлял 2 нед, хирургическое лечение после завершения предоперационной химиотерапии выполнялось через 3–4 нед. Изучение непосредственной эффективности предоперационной химиотерапии осуществлялось на основании данных МРТ органов малого таза с ис-

Таблица 1/Table 1

**Общая характеристика больных
General characteristics of patients**

Параметры/ Parameters	Химиотерапия + операция/ Chemotherapy + surgery (n=22)	Операция/Surgery (n=25)	Всего/Total (n=47)
Пол/Gender			
Мужчины/Male	13 (59,1 %)	15 (60 %)	28 (59,6 %)
Женщины/Female	9 (40,9 %)	10 (40 %)	19 (40,4 %)
Средний возраст, лет/Age, years	58,9 (43–72)	62,1 (46–75)	60,5 (43–75)
Стадия/Stage			
mT3dN0M0	3 (13,6 %)	3 (12 %)	6 (12,8 %)
mT4aN0M0	4 (18,2 %)	6 (24 %)	10 (21,3 %)
mT3cN1M0	-	1 (4 %)	1 (2,1 %)
mT4aN1M0	15 (68,2 %)	15 (60 %)	30 (63,8 %)

пользованием шкалы RECIST 1.1. Нежелательные явления химиотерапии оценивались по критериям CTCAE (v.4.03).

Хирургическое лечение в основной и контрольной группе включало лапароскопическую переднюю резекцию прямой кишки. Формирование межкишечного анастомоза выполнялось при помощи циркулярного сшивающего аппарата. Дополнительно с целью защиты анастомоза проводилось наложение колостомы. Характер и степень тяжести послеоперационных осложнений оценивались по критериям классификации Clavien–Dindo (2004). После операции по стандартным показаниям проводилась адьювантная химиотерапия.

С целью оценки лечебного патоморфоза (ЛП) использовалась схема, предложенная Г.А. Лавниковой: I степень – более 50 % опухолевой паренхимы сохранено; II степень – сохранено 20–50 % опухолевой паренхимы; III степень – до 20 % паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов; IV степень – полное отсутствие опухолевой паренхимы.

Для обработки полученных результатов применялся пакет программ «Statistica for Window» (версия 8.0). Статистический анализ проводился с использованием стандартных методов медико-биологической статистики.

Результаты

Предоперационная химиотерапия в запланированном объеме была завершена у всех 22 (100 %) больных основной группы; таким образом, было проведено 66 курсов химиотерапии. По данным МРТ органов малого таза в результате 3 курсов предоперационной химиотерапии по схеме FOLFOX-4 у 16 (72,7 %) больных зафиксирован частичный ответ опухоли, у 6 (27,3 %) больных – стабилизация. Случаев полного ответа и прогрессирования опухолевого процесса не было.

При анализе эффективности предоперационной химиотерапии выявлено снижение распространенности опухолевого процесса по первичному очагу (T) у 12 (54,5 %) больных и по регионарным лимфатическим узлам (N) у 4 (18,2 %) больных (табл. 2). Таким образом, снижение стадии заболевания (downstaging) после проведенной химиотерапии составило 72,7 %.

Общая токсичность предоперационной химиотерапии по схеме FOLFOX-4 составила 39,3 % и включала: тошноту/рвоту – 9 (13,6 %) случаев, лейкопению I и II степени – 10 (15,2 %) и 4 (6 %) случаев соответственно, стоматит I степени – 3 (4,5 %) случая. Развившиеся нежелательные явления не препятствовали продолжению химиотерапии, не требовали редукции доз препаратов и не влияли на сроки проведения хирургического лечения. С целью коррекции побочных эффектов химиотерапии использовалась стандартная симптоматическая терапия.

Хирургическое лечение в обеих группах было проведено в радикальном (R0) объеме у всех больных (100 %). В процессе выполнения оперативных вмешательств каких-либо особенностей не было. Следует отметить, что интраоперационных осложнений, связанных с предоперационной химиотерапией, не отмечалось. Медиана времени от завершения предоперационной химиотерапии до проведения хирургического лечения составила 25 дней.

В раннем послеоперационном периоде осложнения в основной группе возникли у 4 (18,2 %) больных, в контрольной группе – у 4 (16 %) больных (табл. 3), значимых различий по частоте и структуре послеоперационных осложнений между группами не выявлено ($p > 0,05$). Одним из серьезных осложнений в обеих группах являлась недостаточность колоанального анастомоза (4,3 %). Во всех случаях данные осложнения были купированы консервативно, так как у больных были наложены превентивные колостомы. Послеоперационные пневмонии (6,4 %) зафиксированы только у больных пожилого возраста (старше 65 лет) с сопутствующей бронхо-легочной патологией, протекали без дыхательной недостаточности и благополучно разрешились после проведения патогенетической терапии. Необходимо отметить, что в I группе у 1 (4,5 %) больного в связи с внутрибрюшным кровотечением потребовалось повторное оперативное вмешательство.

Наибольшее повреждающее действие цитостатиков на опухоль, соответствующее III степени лечебного патоморфоза, было зафиксировано у 3 (13,6 %) больных РПК (табл. 4). Более часто регистрировался ЛП II и I степени – 11 (50 %) и 8 (36,4 %) больных соответственно. Случаев полного патоморфологического ответа опухоли (ЛП IV степени) не отмечено.

В группе хирургического лечения результаты предоперационного стадирования по данным МРТ были сопоставлены с данными послеоперационного патоморфологического исследования опухоли (табл. 5). При клинической оценке распространенности опухолевого процесса отмечено занижение стадии по индексу T в 1 (4 %) случае и по индексу N – в 2 (8 %) наблюдениях.

В послеоперационном периоде при T₄ и N+ у 18 (81,8 %) больных в основной группе и у 22 (88 %) больных в группе контроля проводилась адьювантная химиотерапия по схеме FOLFOX-4 общей длительностью до 6 мес, включая время предоперационного лечения.

Обсуждение

Выживаемость больных РПК после хирургического лечения зависит от исходной распространенности опухолевого процесса: если при T1–2 5-летняя выживаемость достигает 80–90 %, то при T3–4 она существенно снижается и не превышает 20–30 %. В связи с этим актуальной является задача

Таблица 2/Table2

Динамика распространенности опухоли после химиотерапии
Dynamics of tumor prevalence after chemotherapy

До лечения/Before treatment		После химиотерапии/After chemotherapy		Downstaging
mrT4a	19 (86,4 %)	mrT4a	7 (31,8 %)	
mrT3d	3 (13,6 %)	mrT3a	2 (9,1 %)	12 (54,5 %)
		mrT3b	4 (18,2 %)	
		mrT3c	6 (27,3 %)	
		mrT3d	3 (13,6 %)	
mrN1	15 (68,2 %)	mrN1	11 (50 %)	4 (18,2 %)
mrN0	7 (31,8 %)	mrN0	11 (50 %)	
Всего	22 (100 %)		22 (100 %)	16 (72,7 %)

Таблица 3/Table 3

Частота и характер послеоперационных осложнений по шкале Clavien–Dindo (2004)

The frequency and structure of postoperative complications according to the Slavien – Dindo scale (2004)

Степень/ Grade	Осложнение/ Type of complication	Химиотерапия + операция/ Chemotherapy + surgery (n=22)	Операция/Surgery (n=25)	Всего/Total (n=47)
I	Атония мочевого пузыря/ Atony of bladder	1 (4,5 %)	–	1 (2,1 %)
	Нагноение раны/ Suppuration of the wound	–	1 (4 %)	1 (2,1 %)
II	Пневмония/ Pneumonia	1 (4,5 %)	2 (8 %)	3 (6,4 %)
	Недостаточность анастомоза/ Leakage of anastomosis	1 (4,5 %)	1 (4 %)	2 (4,3 %)
IIIb	Кровотечение/ Bleeding	1 (4,5 %)	–	1 (2,1 %)

Таблица 4/Table4

Лечебный патоморфоз опухоли
Therapeutic pathomorphosis of tumor

Лечебный патоморфоз опухоли/ Therapeutic pathomorphosis of tumor	Количество больных Number of patients
I степень/Grade I	8 (36,4 %)
II степень/Grade II	11 (50 %)
III степень/Grade III	3 (13,6 %)
IV степень/Grade IV	–
Всего/Total	22 (100 %)

Таблица 5/Table 5

Соотношение клинического и морфологического стадирования
Relationship between clinical and morphological staging

До лечения/Before treatment		После операции/After surgery	
mrT3dN0M0	3 (12 %)	pT3N0M0	3 (12 %)
mrT4aN0M0	6 (24 %)	pT4aN0M0	5 (20 %)
		pT3N1M0	1 (4 %)
mrT3cN1M0	1 (4 %)	pT3N1M0	1 (4 %)
mrT4aN1M0	15 (60 %)	pT4aN1M0	14 (56 %)
		pT4aN2M0	1 (4 %)

по снижению стадии заболевания (downstaging), что позволяет надеяться на повышение показателей выживаемости больных. В данной ситуации при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки приоритетным направлением является сочетание хирургического лечения с химиотерапией.

При отсутствии предоперационного лечения у больных с рТ4N0 или рТ1–4N+, а так же с рТ3N0 при наличии негативных факторов прогноза (низкая степень дифференцировки, лимфоваскулярная/перинеуральная инвазия и др.) показано проведение адьювантной химиотерапии. Следует отметить, что в сравнении с послеоперационным лечением эффективность предоперационной химиотерапии существенно выше, а токсичность меньше. В связи с этим перспективным является использование предоперационной химиотерапии, которая назначается при исходно операбельных процессах с целью уменьшения объема опухоли, достижения патоморфологического ответа и улучшения выживаемости больных.

В литературе широко обсуждается возможность использования предоперационной химиотерапии у больных РПК [16, 17, 19, 20]. При этом наиболее часто применяются схемы химиотерапии с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (mFOLFOX-6, XELOX) либо комбинации химиотерапии с таргетными препаратами. По данным разных авторов количество курсов предоперационной химиотерапии колеблется от 4 до 6, что обеспечивает высокие показатели объективного ответа опухоли на проводимую терапию, особенно при сочетании химиотерапии и таргетной терапии. Вместе с тем, увеличение количества курсов предоперационного лечения зачастую влечет за собой повышение количества нежелательных явлений. В исследовании М. Koizumi et al. [17] у больных РПК со стадией, соответствующей сТ3–4NлюбаяM0, полный патоморфологический ответ опухоли после 6 курсов химиотерапии по схеме mFOLFOX-6 составил 7,6 %. Несмотря на использование модифицированной схемы химиотерапии, провести лечение в запланированном объеме из-за развившихся токсических реакций не удалось в 6,7 %. В целом нежелательные явления в процессе химиотерапии были отмечены в 80 % наблюдений. Наиболее часто встречались такие осложнения, как периферическая нейропатия (53,3 %), лейкопения (36,7 %), тошнота (33,3 %), повышение трансаминаз (13,3 %) и ладонно-подошвенный синдром (10 %). При этом в 23,3 % случаев лейкопения имела III–IV степень токсичности.

По данным D. Schrag et al. [16] при РПК сТ3N– и сТ3N+ в результате 6 курсов mFOLFOX-6 + бевацизумаб полный морфологический ответ опухоли достиг 25 %. Однако, у 6,3 % больных предоперационное лечение не было завершено вследствие сердечно-сосудистых осложнений (аритмия и стенокардия). Особого внимания заслуживает

исследование J. Hasegawa et al. [22], в котором у больных РПК с высоким риском прогрессирования (Т4 или N+) после 4 курсов XELOX+бевацизумаб ответ опухоли, подтвержденный морфологически, был зафиксирован у 21,7 % больных, включая полный ответ (4,3 %). Отмечено снижение стадии заболевания (downstaging) по индексу Т (69,9 %) и N (78,9 %). При этом у 28 % больных выполнить лечебную программу в полном объеме не представилось возможным из-за токсических реакций: анемия (44 %), нейтропения (28 %); периферическая нейропатия (52 %), артериальная гипертензия (20 %) и кровотечение (16 %). Кроме того, в процессе химиотерапии у 16,7 % больных потребовалась редукция дозы цитостатиков.

По данным нашего исследования после 3 курсов химиотерапии FOLFOX-4 случаев полного патоморфологического ответа зафиксировано не было. При оценке клинического эффекта предоперационной химиотерапии наиболее часто регистрировался частичный ответ опухоли (72,7 %). В результате проведенного лечения было выявлено снижение стадии опухолевого процесса (downstaging) по индексу Т (54,5 %) и N (18,2 %), что соотносится с литературными данными [22].

Выбор схемы FOLFOX-4 для использования на предоперационном этапе был обусловлен хорошей переносимостью и небольшой длительностью курса химиотерапии с полным контролем введения препаратов. Кроме того, учитывая данные литературы о высоком уровне нежелательных явлений при использовании 4–6 курсов химиотерапии [16, 17, 23], для снижения побочных эффектов проводимого лечения мы сократили объем предоперационной химиотерапии до 3-х курсов. В итоге, предоперационная химиотерапия FOLFOX-4 в основной группе была проведена в запланированном объеме у всех больных, без редукции дозировок препаратов, с приемлемым профилем токсичности: тошнота/рвота (13,6 %), лейкопения I (15,2 %) и II (6 %) степени, стоматит I (4,5 %) степени. При этом осложнения химиотерапии носили кратковременный характер и успешно купировались на фоне медикаментозной терапии.

При анализе результатов хирургического лечения отмечено, что частота выполнения радикальных операций (R0) после предоперационной химиотерапии по данным разных авторов достигает 90–100 % [17, 22, 23], а уровень послеоперационных осложнений колеблется от 26,1 % до 43 %, включая недостаточность анастомоза (4,3–27,8 %), кишечную непроходимость (4,3–20 %), раневой (6–23,3 %) и тазовый (10 %) сепсис, восходящую инфекцию мочеполовых путей (10 %), кровотечение (4,3 %) и некроз стомы (3,3 %), по поводу чего в ряде случаев потребовались повторные оперативные вмешательства.

В нашем исследовании радикальные операции были проведены у всех больных (100 %). В раннем

послеоперационном периоде значимых отличий по частоте осложнений в основной (18,2 %) и контрольной (16 %) группах не зафиксировано ($p>0,05$). При этом характер послеоперационных осложнений соответствовал I–IIIb степени по шкале Clavien–Dindo (2004): атония мочевого пузыря (2,1 %), нагноение раны (2,1 %), пневмония (6,4 %), недостаточность анастомоза (4,3 %) и кровотечение (2,1 %). В целом, структура послеоперационных осложнений не отличалась от литературных данных, но частота осложнений была ниже среднестатистических значений [17, 21, 22], что мы связываем с использованием меньшего количества курсов предоперационной химиотерапии.

При сопоставлении данных клинического и морфологического стадирования подтверждено, что предоперационная МРТ характеризуется минимальным уровнем диагностических ошибок различия по индексам T и N составили 4 и 8 % соответственно. Таким образом, проведение МРТ до начала лечения позволяет с высокой точностью определить исходную распространенность опухоли и планировать тактику лечения, избегая потенциально избыточного назначения предоперационной химиотерапии.

Важным показателем эффективности проводимого лечения является выживаемость онколо-

гических больных. По мере набора клинического материала и достижения 3-летнего периода наблюдения планируется оценить безрецидивную и общую выживаемость больных в зависимости от основных клинико-морфологических характеристик опухоли и объективного ответа на предоперационную химиотерапию.

Заключение

Проведенное исследование подтвердило возможность использования предоперационной химиотерапии FOLFOX-4 у больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки, в том числе при наличии негативных факторов прогноза и высокого риска прогрессирования заболевания (mrT_3N_0 с CRM+ или низкой степенью злокачественности опухоли, mrT_{4a} или $mrN+$). Предоперационная химиотерапия FOLFOX-4 при отсутствии серьезных нежелательных явлений приводит к выраженному повреждению опухоли, не оказывая при этом негативного влияния на течение интра- и послеоперационного периода. Непосредственные показатели при использовании предоперационной химиотерапии у больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки являются обнадеживающими, однако отдаленные результаты лечения требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М., 2020. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow, 2020. 250 p. (in Russian)].
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424. doi:10.3322/caac.21492.
3. Расулов А.О., Мамедли З.З., Кузьмичев Д.В., Худоеров Д.Х., Козлов Н.А., Сураева Ю.Э., Баясникова С.С. Органосохраняющее лечение рака прямой кишки. Онкологическая колопроктология. 2016; 6(4): 13–17. [Rasulov A.O., Mamedli Z.Z., Kuz'michev D.V., Khudorov D.H., Kozlov N.A., Suraeva Yu. E., Bayasnikova S.S. Organ saving treatment of rectal cancer. *Pelvic Surgery and Oncology.* 2016; 6(4): 13–17. (in Russian)]. doi: 10.17650/2220-3478-2016-6-4-13-17.
4. McCarthy K., Pearson K., Fulton R., Hewitt J. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12: CD008368. doi: 10.1002/14651858.CD008368.pub2.
5. Oronsky B., Reid T., Larson C., Knox S.J. Locally advanced rectal cancer: The past, present, and future. *Semin Oncol.* 2020 Feb; 47(1): 85–92. doi: 10.1053/j.seminoncol.2020.02.001.
6. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Августинович А.А., Арасова А.С., Волков М.Ю., Урмонов У.Б., Димча А.А., Старцева Ж.А., Плакеева Д.А., Усова А.В., Спирина Л.В. Органосохраняющее лечение рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. Вопросы онкологии. 2019; 65(6): 850–854. [Afanasyev S.G., Dobrodeyev A.Yu., Avgustinovich A.V., Tarasova A.S., Volkov M.Yu., Urmonov U.B., Dimcha A.A., Startseva J.A., Plakseeva D.A., Usova A.V., Spirina L.V. Organ saving treatment of low rectal cancer. *Problems in Oncology.* 2019; 65(6): 850–854. (In Russian)].
7. Ferrari L., Fichera A. Neoadjuvant chemoradiation therapy and pathological complete response in rectal cancer. *Gastroenterol Rep.* 2015; 3(4): 277–88. doi: 10.1093/gastro/gov039.
8. Rödel C., Graeven U., Fietkau R., Hohenberger W., Hothorn T., Arnold D., Hofheinz R.D., Ghadimi M., Wolff H.A., Lang-Welzenbach M., Raab H.R., Wittekind C., Ströbel P., Staib L., Wilhelm M., Grabenbauer G.G., Hoffmanns H., Lindemann F., Schlenska-Lange A., Folprecht G., Sauer R., Liersch T.; German Rectal Cancer Study. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative

chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(8): 979–989. doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00159-X.

9. Lee Y, Hsieh C., Chuang J. Prognostic significance of partial tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2013; 58(9): 1093–101. doi: 10.1097/DCR.0b013e318298e36b

10. Peeters K.C., van de Velde C.J., Leer J.W., Martijn H., Junggeburst J.M., Kranenbarg E.K., Steup W.H., Wiggers T., Rutten H.J., Marijnen C.A. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients – a Dutch colorectal cancer group study. *J. Clin. Oncol.* 2005 Sep 1; 23(25): 6199–206. doi: 10.1200/JCO.2005.14.779.

11. Marijnen C., van de Velde C., Putter H., van den Brink M., Maas C.P., Martijn H., Rutten H.J., Wiggers T., Kranenbarg E.K., Leer J.W., Stiggelbout A.M. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23(9): 1847–58.

12. Stephens R.J., Thompson L.C., Quirke P., Grieve R., Couture J., Griffiths G.O., Sebag-Montefiore D. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20; 28(27): 4233–9. doi: 10.1200/JCO.2009.26.5264

13. Nishizawa Y, Saito N, Fujii S, Ito M., Sugito M., Kobayashi A., Nishizawa Y. Association between anal function and therapeutic effect after preoperative chemoradiotherapy followed by intersphincteric resection. *Dig Surg.* 2012; 29: 439–445. doi: 10.1159/000345586.

14. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L., Chen W., Cui L., Chen D., Cao J., Wei H., Peng X., Huang Z., Cai G., Zhao R., Huang Z., Xu L., Zhou H., Wei Y., Zhang H., Zheng J., Huang Y., Zhou Z., Cai Y., Kang L., Huang M., Wu X., Peng J., Ren D., Wang J. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 3223–3233. doi: 10.1200/JCO.18.02309.

15. Bosset J., Collette L., Calais G., Mineur L., Maingon P., Radošević-Jelic L., Daban A., Bardet E., Beny A., Ollier J.C. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *EORTC Radiotherapy Group Trial 22921.* *N Engl J Med.* 2006; 14(355): 1114–23. doi: 10.1056/NEJMoa060829.

16. Schrag D., Weiser M.R., Goodman K.A., Gonen M., Hollywood E., Cercek A., Reidy-Lagunes D.L., Gollub M.J., Shia J., Guillem J.G., Temple L.K., Paty P.B., Saltz L.B. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol.* 2014 Feb 20; 32(6): 513–8. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7904.

17. Koizumi M., Yamada T., Shinji S., Yokoyama Y., Takahashi G., Iwai T., Takeda K., Hara K., Ohta K., Uchida E., Yoshida H. Feasibility of Neoadjuvant FOLFOX Therapy Without Radiotherapy for Baseline Resectable Rectal Cancer. *In Vivo.* 2018 Jul-Aug; 32(4): 937–943. doi: 10.21873/invivo.11332.

18. Nishizawa Y., Fujii S., Saito N., Ito M., Nakajima K., Ochiai A., Sugito M., Kobayashi A., Nishizawa Y. Differences in tissue degeneration between preoperative chemotherapy and preoperative chemoradiotherapy for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2012; 27(8): 1047–53. doi: 10.1007/s00384-012-1434-6

19. Cercek A., Weiser M.R., Goodman K.A. Complete pathologic response in the primary of rectal or colon cancer treated with FOLFOX without radiation *J Clin Oncol.* 2010, 28: 15 suppl.: 3649–3649.

20. Sakuyama N., Kojima M., Kawano S., Matsuda Y., Mino-Kenudson M., Ochiai A., Ito M. Area of residual tumor is a robust prognostic marker for patients with rectal cancer undergoing preoperative therapy. *Cancer Sci.* 2018 Mar; 109(3): 871–878. doi: 10.1111/cas.13521.

21. Усова А.В., Фролова И.Г., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С. Возможности МРТ в диагностике и оценке эффективности лечения рака прямой кишки. *Сибирский онкологический журнал.* 2012; 5: 74–80. [Usova A.V., Frolova I.G., Afanasyev S.G., Tarasova A.S. Potential role of magnetic resonance imaging in diagnosis and assessment of treatment response in patients with rectal cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2012; 5: 74–80. (in Russian)].

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

23. Uehara K., Hiramatsu K., Maeda A., Sakamoto E., Inoue M., Kobayashi S., Tojima Y., Yoshioka Y., Nakayama G., Yatsuya H., Ohmiya N., Goto H., Nagino M. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 phase II trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2013; 43(10): 964–71. doi: 10.1093/jco/hyt115.

Received/Поступила 09.09.2021
Accepted/Принята в печать 06.11.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Тарасова Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1554-3063. Researcher ID (WOS): V-1388-2018. ORCID: 0000-0001-6247-3434.

Костромичий Дмитрий Николаевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9466-6641. ORCID: 0000-0001-5691-2349.

Августиневич Александра Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2952-6119. ORCID: 0000-0001-7301-7581.

Фролова Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9800-9777. ORCID: 0000-0001-5227-006X.

Усова Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3000-6564. ORCID: 0000-0003-1679-010X.

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-2691. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1336-8363. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Добродеев Алексей Юрьевич: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

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

Тарасова Анна Сергеевна: анализ полученных результатов, статистическая обработка.

Костромичий Дмитрий Николаевич: анализ полученных результатов, статистическая обработка.

Августиневич Александра Владимировна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Фролова Ирина Георгиевна: сбор и обработка данных.

Усова Анна Владимировна: сбор и обработка данных.

Черемисина Ольга Владимировна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Спирина Людмила Викторовна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

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

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4701-0375. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900.

Anna S. Tarasova, MD, PhD, Researcher, Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): V-1388-2018. ORCID: 0000-0001-6247-3434.

Dmitry N. Kostromitsky, MD, PhD, Researcher, Department of Abdominal Oncology, Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5691-2349.

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

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

Anna V. Usova, MD, PhD, Senior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1679-010X.

Olga V. Cheremisina, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

Ludmila V. Spirina, MD, DSc, Leading Researcher, Cancer Research Institute, Laboratory of Tumor Biochemistry, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department Of Biochemistry and Molecular Biology, Siberian State Medical University, Сибирский государственный медицинский университет (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

AUTHOR CONTRIBUTION

Alexey Yu. Dobrodeev: study design and conception, data collection and analysis, study analysis, statistical analysis, drafting a manuscript.

Sergey G. Afanasyev: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Anna S. Tarasova: study analysis, statistical analysis.

Dmitry N. Kostromitsky: study analysis, statistical analysis.

Alexandra V. Avgustinovich: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Irina G. Frolova: data collection and analysis.

Anna V. Usova: data collection and analysis.

Olga V. Cheremisina: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Ludmila V. Spirina: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-88-95
УДК 616.714-006.04-089.844

Для цитирования: Болотин М.В., Мудунов А.М., Соболевский В.А., Гельфанд И.М., Орлова И.В., Ахундов А.А. Микрохирургическая реконструкция основания черепа и средней зоны лица после орбито-максиллярных резекций по поводу злокачественных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 88–95. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-88-95

For citation: Bolotin M.V., Mudunov A.M., Sobolevsky V.A., Gelfand I.M., Orlova I.V., Akhundov A.A. Microsurgical reconstruction of the skull base and midface after orbitomaxillary resections for malignant tumors. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 88–95. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-88-95

МИКРОХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА И СРЕДНЕЙ ЗОНЫ ЛИЦА ПОСЛЕ ОРБИТО-МАКСИЛЛЯРНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

**Болотин М.В.¹, Мудунов А.М.², Соболевский В.А.¹, Гельфанд И.М.¹,
Орлова И.В.¹, Ахундов А.А.¹**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва, Россия¹
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе¹
Клинический госпиталь «Лапино», Московская обл., Россия²
Россия, Московская обл., Одинцовский р-н, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111²

Аннотация

Введение. Орбито-максиллярная резекция подразумевает под собой экзентерацию содержимого орбиты с резекцией нижнеглазничной и медиальной стенок. Основными задачами реконструкции является: пластика мягкотканного дефекта и дефекта костных структур, тампонада полости орбиты и/или ее подготовка для дальнейшего глазного протезирования, реконструкция дефекта основания черепа. **Цель исследования:** представить непосредственные результаты орбито-максиллярных резекций у больных с обширными злокачественными новообразованиями средней зоны лица. **Материал и методы.** В отделение опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, за период с 2014 по 2020 г. под наблюдением находилось 6 пациентов. Во всех случаях дефект носил комбинированный характер. Для устранения дефекта, образовавшегося после резекции костных структур (верхняя челюсть, лобная, носовая кости) и кожных покровов в 3 (50%) случаях использован кожно-мышечный ALT-лоскут, в 3 (50%) – кожно-фасциальный лучевой лоскут. **Результаты.** Эстетический результат оценен у 6 больных. Во всех наблюдениях получен удовлетворительный результат. Ни у одного пациента, которому была выполнена резекция твердой мозговой оболочки с последующей пластикой, не отмечалось явлений ликвореи в послеоперационном периоде. **Заключение.** Выбор лоскута при орбито-максиллярной резекции зависит от объема дефекта. При небольшом объеме дефекта (до 70 см³) реконструкция может быть выполнена лучевым кожно-фасциальным лоскутом. При объеме дефекта более 71 см³ методом выбора является реконструкция с использованием кожно-мышечного ALT-лоскута.

Ключевые слова: злокачественные новообразования средней зоны лица и основания черепа, орбито-максиллярные резекции, микрохирургическая реконструкция.

MICROSURGICAL RECONSTRUCTION OF THE SKULL BASE AND MIDFACE AFTER ORBITOMAXILLARY RESECTIONS FOR MALIGNANT TUMORS

M.V. Bolotin¹, A.M. Mudunov², V.A. Sobolevsky¹, I.M. Gelfand¹, I.V. Orlova¹, A.A. Akhundov¹

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia¹

Kashirskoe shosse, 115478, Moscow, Russia¹

Clinical Hospital «Lapino», Moscow region, Russia²

111, Uspenskoye shosse, Lapino, Odintsovsky district, Moscow region, Russia²

Abstract

Background. Orbitomaxillary resection includes exenteration of the orbital contents with resection of the inferior orbital and medial walls. The main goals are: reconstruction of soft tissue and bone structure defects, tamponade of the orbital cavity and/or its preparation for further ocular prosthetics, and reconstruction of the skull base defect. **The purpose of the study** to present the immediate results of orbitomaxillary resections in patients with malignant neoplasms of the skull base and midface. **Material and Methods.** Between 2014 and 2020, 6 patients who previously underwent surgery for primary cancer (n=3) and recurrent cancer (n=3) were treated at the Head and Neck Cancer Department of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. To reconstruct defects after resection of bone structures (maxilla, frontal and nasal bones) and skin, a musculocutaneous ALT-flap was used in 3 (50 %) cases and a fascial skin radial flap in 3 (50 %) cases. **Results.** The aesthetic result was assessed in 6 patients. In all cases, a satisfactory result was obtained. None of the patients who underwent resection of the dura mater followed by reconstruction had no symptoms of liquorrhea in the postoperative period. **Conclusion.** Flap selection depends on the defect size. In cases with a small defect size (up to 70 cm³), reconstruction with the radial fascial skin flap can be performed. If the defect size is more than 71 cm³, reconstruction with musculocutaneous ALT flap can be the method of choice.

Key words: malignant tumors of the skull base and midface, orbitomaxillary resections, microsurgical reconstruction.

Введение

Орбито-максиллярная резекция подразумевает под собой экзентерацию содержимого орбиты с резекцией нижнеглазничной и медиальной стенок. Кроме того, в блок удаляемых тканей могут включаться часть латеральной стенки орбиты, фрагмент скуловой кости, кожа и мягкие ткани лба, носа, щечной и скуловой области, кости переднего основания черепа (лобная, клетки решетчатого лабиринта), фрагмент твердой мозговой оболочки [1–3]. Наиболее частое показание к таким операциям – местнораспространенные злокачественные опухоли кожи лица (плоскоклеточный или базально-клеточный рак кожи), полости носа и придаточных пазух, слезной железы.

Орбита с ее содержимым, а также окружающие мягкие ткани представляют собой одну из важнейших эстетических зон лица. Применение съемных эктопротезов долгое время оставалось основным методом устранения подобных дефектов, в этом случае современные компьютерные технологии позволяют очень точно подобрать цвет и текстуру. Однако далеко не всегда удается получить удовлетворительные эстетические результаты, что связано с такими проблемами, как отсутствие движения «глазного яблока и век», необходимость частой коррекции, регулярный уход за послеоперацион-

ной полостью. При распространенных резекциях съемные эктопротезы бывают достаточно громоздки и требуют дополнительной фиксации в соседние костные структуры, что бывает проблематично, особенно если больные получили радикальный курс лучевой терапии. Рубцовая контрактура окружающих мягких тканей может приводить к смещению вниз брови или наоборот смещению вверх и деформации щеки, верхней губы. В случае резекции костей основания черепа или участка твердой мозговой оболочки необходимо применение перемещенных мышечных лоскутов (височный, септальный) для профилактики развития назальной ликвореи и восходящей инфекции. С развитием микрохирургической техники все большую популярность набирают методики реконструкции свободными лоскутами. Основными задачами реконструктивного этапа является устранение мягкотканного дефекта и дефекта костных структур, тампонада полости орбиты и/или ее подготовка для возможного глазного протезирования, реконструкция основания черепа. Для этой цели могут быть использованным как мягкотканые кожно-фасциальные или кожно-мышечные лоскуты, так и лоскуты, содержащие в своем составе реvascularизированную кость [1, 4–12].

При ограниченных дефектах основания черепа, реконструкция может заключаться только

в восстановлении твердой мозговой оболочки. Простой линейный дефект обычно восстанавливается путем наложения швов, непрерывного или узловых. Также небольшие дефекты могут быть устранены путем перемещения апоневротического или мышечно-апоневротического лоскута на питающей ножке [1, 11–14]. Стоит отметить, что при больших комбинированных дефектах с вовлечением кожи, костных структур и твердой мозговой оболочки, попытка выполнить пластику местными или регионарными лоскутами в 90 % случаев приводит к осложнениям [15]. Реконструктивные операции с использованием свободных лоскутов позволяют выполнять радикальные операции, обеспечивают быстрое восстановление и снижают частоту осложнений до 13,5–48,8 % [1, 2, 16, 17], в отличие от регионарных лоскутов. В онкохирургии головы и шеи применение аутоотрансплантатов на микрососудистых анастомозах являются в ряде случаев методом выбора. Функциональные и косметические результаты превосходят традиционные методы реконструкции [2, 3, 18].

Выбор метода реконструкции зависит от объема и локализации дефекта, возраста и общего состояния пациента, опыта и предпочтения хирурга. По данным зарубежной литературы, в качестве пластического материала для закрытия дефектов после удаления злокачественных новообразований, наиболее часто используют следующие лоскуты: лучевой, малоберцовый, лоскут с включением прямых мышц живота (TRAM), широчайшую мышцу спины, химерный аутоотрансплантат с включением угла лопатки, малоберцовый трансплантат, гребень подвздошной кости, передне-боковой лоскут бедра (ALT), висцеральные лоскуты [18, 19].

Впервые применение свободного лоскута с включением большого сальника на микрососудистых анастомозах для пластики дефекта мягких тканей волосистой части головы было описано в 1971 г. [20]. С этого времени, свободных лоскутов успешно применяются для реконструкции дефектов основания черепа после орбито-максиллярных резекций, выполненных по поводу злокачественных новообразований [21–26]. В настоящее время чаще для пластики применяются следующие виды лоскутов: лучевой, с включением широчайшей мышцы спины, TRAM; лопаточный, ALT [27]. Основными критериями для выбора данных лоскутов являлись: достаточный объем, подходящая текстура кожной площадки, наличие различных видов тканей на одной сосудистой ножке, небольшая травма донорской зоны [28].

Авторами из отделения черепно-лицевой хирургии университета Рима с 2000 по 2004 г. у 11 пациентов после краниофациальных резекций выполнена реконструкция с применением 13 свободных аутоотрансплантатов. Среди мягкотканых лоскутов наиболее часто (n=7) использовался TRAM лоскут. Тотальный некроз отмечен в 2-х

случаях. Повторная реконструкция выполнена с использованием лучевого лоскута и лоскута с включением широчайшей мышцы спины. Среди лоскутов, содержащих в своем составе реваскуляризованную кость во всех наблюдениях (n=2) использовался малоберцовый аутоотрансплантат. В 1 случае отмечен частичный некроз кости, связанный со сложным моделированием (4 фрагмента). Выполнена повторная реконструкция мышечно-кожным химерным аутоотрансплантатом с включением угла лопатки. При оценке функциональных и эстетических результатов неудовлетворительный результат получен в 2-х случаях использования мягкотканых лоскутов. С целью восстановления челюстно-лицевого комплекса, повторно была выполнена пластика с применением малоберцовый аутоотрансплантата, что позволило добиться желаемого результата. В остальных 7 случаях получен удовлетворительный функциональный и эстетический результат [29, 30].

Авторами из Онкологического центра M. D. Anderson с 1988 по 1992 г. выполнено 54 реконструктивных операций, после резекций злокачественных опухолей полости носа и придаточных пазух носа, волосистой части головы. Как и в предыдущем исследовании, наиболее часто использовались мягкотканые лоскуты (n=46). Тотальный некроз лоскута отмечен у 2 пациентов. В 2 случаях выполнены экстренные оперативные вмешательства в связи с клиникой венозного тромбоза в раннем послеоперационном периоде. Выполнено повторное формирование микроанастомозов. В дальнейшем отмечено заживление раны без осложнений. Из 52 успешно выполненных микрохирургических операций, значимые осложнения возникли в 7 (13,5 %) случаях. Ликворея в послеоперационном периоде отмечена у 2 пациентов. Летальных исходов в послеоперационном периоде не отмечалось. За период наблюдения 13 (26 %) пациентов умерли от прогрессирования и 5 (10 %) от других причин. Хороший косметический результат был получен у 45 (86,5 %) пациентов, неудовлетворительный результат – у 1 (2 %) больного, что было связано с развитием риностомы, ему потребовалась отсроченная реконструкция. В 4 (8 %) случаях, в связи с частичным некрозом аутоотрансплантата, получен удовлетворительный косметический результат [31–36].

Включение в состав лоскута реваскуляризованной кости позволяет выполнить реконструкцию утраченных костных структур (нижнеглазничная, латеральная стенка орбиты, передняя стенка гайморовой пазухи), более точно восстановить контур лица, создать костную опору и предотвратить западение мягких тканей средней зоны лица. D. Cherena et al. [37] при дефектах нижнеглазничной стенки протяженностью не более 30% использовали лучевой кожно-костно-фасциальный лоскут у 7 больных, при более распространенных дефектах

Лоскут с включением угла лопатки у 6 больных. Мягкотканый компонент лоскута использовался для тампонады полости орбиты и устранения дефекта мягких тканей. Ни в одном наблюдении не отмечено тотального некроза трансплантата. В 3 случаях на 1-е сут после операции наблюдались признаки венозного тромбоза, что потребовало экстренного вмешательства и повторного формирования анастомозов. Отдаленные результаты оценены у 10 больных, из них хороший эстетический результат получен у 4, удовлетворительный – у 5, плохой – у 1 больного.

Цель исследования: представить непосредственные результаты орбито-максиллярных резекций у больных с обширными злокачественными новообразованиями средней зоны лица.

Материал и методы

В отделение опухоли головы и шеи ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, за период с 2014 по 2020 г. под наблюдением находилось 6 пациентов. По поводу первичного опухолевого процесса оперативное вмешательство выполнено 3 (50 %) пациентам, по поводу рецидива после проведенного комбинированного или химио-лучевого лечения – 3 (50 %). Во всех случаях дефект носил комбинированный характер и включал в себя:

- тотальный дефект верхней челюсти + экзентерация орбиты (тип 4, Brown et al.) + мягкие ткани щечной, скуловой области, верхней губы – 1 больной;

- экзентерация орбиты с резекцией лобной кости, экзентерация клеток решетчатого лабиринта + твердая мозговая оболочка + нижнеглазничная медиальная и передняя стенки верхней челюсти (тип 5, Brown et al.; тип IV Cordeiro et al.) + кожа щечной, скуловой лобной областей – 4 пациента;

- экзентерация орбиты с резекцией лобной кости + нижнеглазничная, медиальная и передняя стенки верхней челюсти (тип 5, Brown et al.; тип IV Cordeiro et al.) – 1 пациент.

Для устранения дефекта после резекции костных структур (верхняя челюсть, лобная, носовая кости) и кожных покровов в 3 случаях использован кожно-мышечный ALT-лоскут, в 3 – кожно-фасциальный лучевой лоскут. При резекции участка твердой мозговой оболочки (n=4, 67 %) выполнялась пластика при помощи фрагмента fascia lata, которая укладывалась в два слоя интрадурально и эксдурально. Дополнительно с целью профилактики развития назальной ликвореи зона резекции укрывалась пластиной тахокомба и гемостатическим клеем Eviscol. Пластика переднего основания черепа, его изоляция от инфицированных полости носа и носоглотки осуществлялась при помощи перемещенной височной мышцы, объема которой во всех случаях было достаточно, как для закрытия дефекта основания черепа, так и для тампонады полости, образующейся после

экзентерации орбиты с резекцией верхней челюсти. Предоперационное компьютерное 3D моделирование выполнено 6 пациентам.

Результаты и обсуждение

Для сравнительной оценки мы определили объем дефекта. Средней объем дефекта составил 88,75 см³ (диапазон с 67,73 см³ до 120,80 см³). В зависимости от объема выделены 2 группы дефектов. Ограниченные орбитосинуальные резекции (группа 1) – дефекты объемом до 70 см³ (рис. 1) после экзентерации содержимого глазницы с резекцией нижнеглазничной, медиальной стенки верхней челюсти и/или верхней стенки орбиты – 3 пациента (рис. 2, 3). Для реконструкции во всех наблюдениях использовался лучевой кожно-фасциальный лоскут (рис. 4). Дефекты объемом более 71 см³ (группа 2) наблюдались у 2 пациентов после краниофациальной резекции (рис. 5), у 1 пациента – после тотальной максилэктомии с экзентерацией орбиты (рис. 6–8). Для реконструкции дефектов в группе 2 использовался кожно-мышечный ALT-лоскут. Эстетический результат оценен у 6 больных. Во всех наблюдениях получен удовлетворительный результат. Ни у одного пациента, которому была выполнена резекция твердой мозговой оболочки с последующей пластикой, не отмечалось послеоперационной ликвореи.

Орбито-максиллярная резекция подразумевает под собой экзентерацию содержимого орбиты с резекцией нижнеглазничной, медиальной и передней стенок верхней челюсти или тотальной максилэктомией. Кроме того, в блок удаляемых тканей могут включаться часть латеральной стенки орбиты, фрагмент скуловой кости, кожа и мягкие ткани лба, носа, щечной и скуловой области, кости переднего основания черепа (лобная, клетки решетчатого лабиринта), фрагмент твердой мозговой оболочки. Основными задачами реконструкции являются пластика мягкотканого дефекта и дефекта костных структур; тампонада полости орбиты и/или ее подготовка для возможного глазного протезирования; устранение дефекта основания черепа.

Местные и регионарные лоскуты имеют недостаточный объем тканей и маленькую дугу ротации. Применение свободных лоскутов на микрососудистых анастомозах позволило решить все эти проблемы и закрыть дефект любого размера. В обзоре литературы мы выделили несколько лоскутов, чаще всего используемых для реконструктивных операций на основании черепа. Лучевой лоскут успешно применяется при резекции передней черепной ямки с вовлечением решетчатой пластинки и крыловидной площадки [30]. Лоскут с включением широчайшей мышцы спины позволяет получить большой объем мягких тканей, достаточный для закрытия дефектов большого объема, крупный диаметр сосудов 3 мм,

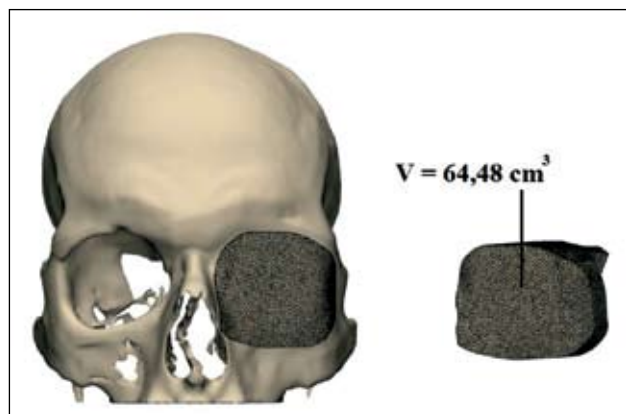


Рис. 1. Ограниченная орбито-синусальная резекция левой верхней челюсти. Общий объем дефекта 64,48 см³
 Fig. 1. Limited orbitosinual resection of the left maxilla. Total defect size is 64.48 cm³



Рис. 4. Внешний вид пациента спустя 2 нед после оперативного лечения
 Fig. 4. Patient's appearance 2 weeks after surgery



Рис. 2. Внешний вид пациента с диагнозом: Плоскоклеточный рак слизистой оболочки левой лобной пазухи T3N0M0 стадии
 Fig. 2. Appearance of the patient with squamous cell carcinoma of the left frontal sinus mucosa, grade T3N0M0

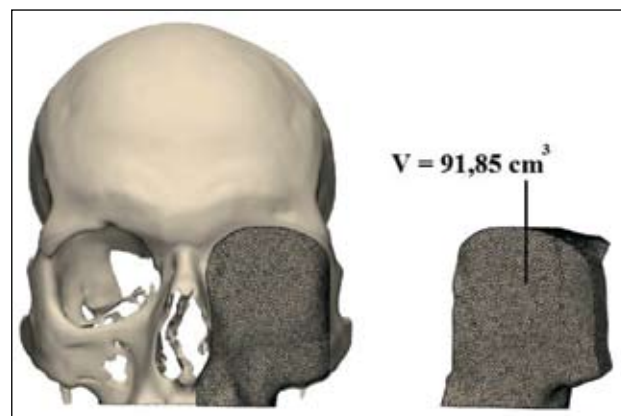


Рис. 5. Тотальная максиллэктомия с экзентерацией левой орбиты. Общий объем дефекта 91,85 см³
 Fig. 5. Total maxillectomy with exenteration of the left orbit. The total defect size is 91.85 cm³



Рис. 3. Вид раны после краниофациальной резекции с экзентерацией орбиты, клеток решетчатого лабиринта, резекцией верхней челюсти (тип Brown V), кожи лобной, щечной, скуловой областей
 Fig. 3. View of the wound after craniofacial resection with exenteration of the orbit, ethmoid labyrinth cells, resection of the maxilla (type Brown V), skin of the frontal, buccal, and zygomatic regions



Рис. 6. Внешний вид пациента с диагнозом: Плоскоклеточный рак слизистой оболочки правой лобной пазухи. Состояние после комплексного лечения, таргетной терапии, иммунотерапии. Рецидив
 Fig. 6. Appearance of the patient with squamous cell carcinoma of the mucous membrane of the right frontal sinus. Condition after complex treatment, targeted therapy, immunotherapy. Recurrence



Рис. 7. Вид раны после краниофациальной резекции с экзентерацией орбиты, клеток решетчатого лабиринта, резекцией верхней челюсти (тип Brown V), кожи лобной, щечной, скуловой областей. Определяется инфильтрация участка твердой мозговой оболочки

Fig. 7. View of the wound after craniofacial resection with exenteration of the orbit, ethmoid labyrinth cells, resection of the upper jaw (type Brown V), skin of the frontal, buccal and zygomatic regions. Infiltration of the dura mater is observed



Рис. 9. Внешний вид пациента спустя 2 нед (А) и 1 год (Б) после оперативного лечения

Fig. 9. Appearance of the patient 2 weeks (A) and 1 year (B) after surgery

длинную сосудистую ножку. Недостатком лоскута является невозможность забора одновременно с операцией на первичном очаге.

TRAM-лоскут имеет преимущества за счет толстого мышечного слоя, кроме того, при необходимости лоскут можно забрать с широкой кожной площадкой. Глубокие нижние надчревные сосуды, и ветки внутренней подвздошной артерии, составляют сосудистую ножку лоскута. Среди основных преимуществ необходимо отметить большой диаметр сосудистой ножки, возможность забора лоскута одновременно с удалением первичного очага. Недостатком лоскута является небольшая длина сосудистой ножки, 5–7 мм и возможность образования вентральных грыж в

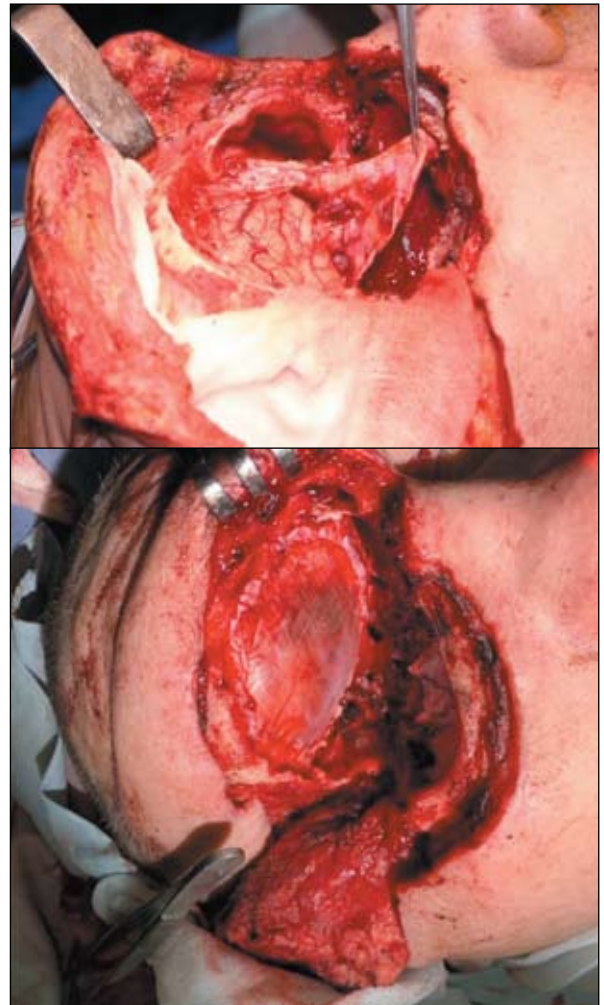


Рис. 8. Окончательный вид раны после резекции участка твердой мозговой оболочки и пластики фрагментом fascia lata

связи со слабостью передней брюшной стенки [1] в послеоперационном периоде.

Заключение

Таким образом, выбор лоскута при орбито-максиллярной резекции зависит от объема дефекта. При небольшом объеме дефекта (до 70 см³) реконструкция может быть выполнена лучевым кожно-фасциальным лоскутом. При объеме дефекта более 71 см³ методом выбора является реконструкция с использованием кожно-мышечного ALT-лоскута. При резекции твердой мозговой оболочки на первом этапе необходимо выполнить ее пластику для профилактики назальной ликвореи и последующего развития восходящей инфекции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Valentini V., Fabiani F., Nicolai G., Torroni A., Gennaro P., Marinetti T.M., Iannetti G. Use of Microvascular Free Flaps in the Reconstruction of the Anterior and Middle Skull Base. *J Craniofac Surg.* 2006; 17(4): 790–6. doi:10.1097/00001665-200607000-00035.
2. Черкаев В.А., Кадашева А.Б., Гольбин Д.А., Белов А.И., Козлов А.В., Решетов И.В., Ласунин Н.В., Спиринов Д.С. Хирургия опухолей основания черепа, распространяющихся в глазницу, околоносовые пазухи, полость носа, крылонебную и подвисочную ямки: история и современное состояние диагностики и подходов к хирургическому лечению. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2013; 77(5): 3–15. [Cherkaev V.A., Kadasheva A.B., Golbin D.A., Belov A.I., Kozlov A.V., Reshetov I.V., Lasunin N.V., Spirin D.S. Surgery of tumors of the skull base spreading into the orbit, paranasal sinuses, nasal cavity, pterygopalatine and infratemporal fossa: history and current state of diagnosis and approaches to surgical treatment. *Questions of Neurosurgery named by N.N. Burdenko.* 2013; 77(5): 3–15. (in Russian)].
3. Чеботарев С.Я., Мирзаян Г.Р., Белов И.Ю., Примак Н.А., Гуляев Д.А. Устранение дефектов основания черепа и средней зоны лица после хирургического лечения распространенных краниомаксиллярных опухолей. *Сибирский онкологический журнал.* 2016; 15(4): 62–69. [Chebotarev S.Y., Mirzayan G.R., Belov I.Yu., Primak N.A., Gulyaev D.A. Correction the skull base and midface defects after surgical treatment of the widespread cranio-maxillary tumors. *Siberian journal of oncology.* 2016; 15(4): 62–9. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-62-69.
4. Shah J.P., Snehal G., Singh P.B., Peuemetov И.В. Хирургия и онкология головы и шеи. М., 2017. 480 с. [Shah J.P., Snehal G., Singh P.B., Reshetov I.V. *Surgery and oncology of the head and neck.* Moscow, 2017. 480 p. (in Russian)].
5. Smith R.R., Klopp C.T., Williams J.M. Surgical treatment of cancer of the frontal sinus and adjacent areas. *Cancer.* 1954 Sep; 7(5): 991–4.
6. Ganly I., Patel S.G., Singh B., Kraus D.H., Bridger P.G., Cantu G., Cheesman A., De Sa G., Donald P., Fliss D.M., Gullane P., Janecka I., Kamata S.E., Kowalski L.P., Levine P.A., Medina Dos Santos L.R., Pradhan S., Schramm V., Snyderman C., Wei W.I., Shah J.P. Craniofacial resection for malignant paranasal sinus tumors: Report of an International Collaborative Study. *Head Neck.* 2005 Jul; 27(7): 575–84. doi: 10.1002/hed.20165.
7. Nicolai P., Battaglia P., Bignami M., Bolzoni Villaret A., Delù G., Khrais T., Lombardi D., Castelnuovo P. Endoscopic surgery for malignant tumors of the sinonasal tract and adjacent skull base: a 10-year experience. *Am J Rhinol.* 2008 May-Jun; 22(3): 308–16. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3170.
8. Hanna E., DeMonte F., Ibrahim S., Roberts D., Levine N., Kupferman M. Endoscopic resection of sinonasal cancers with and without craniotomy: oncologic results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Dec; 135(12): 1219–24. doi: 10.1001/archoto.2009.173.
9. Lund V.J., Wei W.I. Endoscopic surgery for malignant sinonasal tumors: an eighteen year experience. *Rhinology.* 2015 Sep; 53(3): 204–11.
10. Roxbury C.R., Ishii M., Richmon J.D., Blitz A.M., Reh D.D., Gallia G.L. Endonasal endoscopic surgery in the management of sinonasal and anterior skull base malignancies. *Head Neck Pathol.* 2016 Mar; 10(1): 13–22.
11. De Alencastro L.F., De Alencastro L.C., Martins C., Lodetti A., Cardoso A.C.C., Faria M., Inoue K., Osawa S., Rhoton A.L. Transmaxillary endoscopic approach to contralateral parasellar lesions. *Transnasal endoscopic skull base and brain surgery: Tips and pearls.* New York: Thieme; 2011. 314 p.
12. Jones N.F., Sekhar L.N., Schramm V.L. Free rectus abdominis muscle flap reconstruction of the middle and posterior cranial base. *Plast Reconstr Surg.* 1986 Oct; 78(4): 471–9. doi: 10.1097/00006534-198610000-00005.
13. Westbury G., Wilson J.S., Richardson A. Combined craniofacial resection for malignant disease. *Am J Surg.* 1975 Oct; 130(4): 463–9. doi: 10.1016/0002-9610(75)90485-7.
14. Sartoris A., Cortesina G., Busca G.P., Pia F., Giordano C., Bussi M., Amasio E., Pisani P. La resezione cranio-facciale anteriore nel trattamento dei tumori maligni rino-sinusal ad estensione endocranica. *Acta Otorhinolaryngologica Italica.* 1991; 11(3): 317–327.
15. Wornom L.L., Neifeld J.P., Mehrotra A.I., Young H.F., Chinchilli V.M. Closure of craniofacial defects after cancer resection. *Am J Surg.* 1991; 162: 408–11.
16. Miller M.J., Schusterman M.A., Reece G.P., Kroll S.S. Microvascular Craniofacial Reconstruction in Cancer Patients. *Ann Surg Oncol.* 1995; 2(2): 145–50.
17. Calle A.R., Diaz R.G., Rodriguez I.Z., Garcia A.F., Aniceto G.S. Free flaps in skull base reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Oct; 42(10). doi: 10.1016/j.ijom.2013.07.415.
18. Disa J.J., Pusic A.L., Hidalgo D.H., Cordeiro P.G. Simplifying microvascular head and neck reconstruction: a rational approach to donor site selection. *Ann Plast Surg.* 2001; 47(4): 385–9. doi: 10.1097/0000637-200110000-00004.
19. Jones N.F., Johnson J.T., Shestak K.C., Myers E.N., Swartz W.M. Microsurgical reconstruction of the head and neck: interdisciplinary collaboration between head and neck surgeons and plastic surgeons in 305 cases. *Ann Plast Surg.* 1996 Jan; 36(1): 37–43. doi: 10.1097/0000637-199601000-00008.
20. McLean D.H., Buncke H.J. Jr. Autotransplant of omentum to a large scalp defect, with microsurgical revascularization. *Plast Reconstr Surg.* 1972 Mar; 49(3): 268–74. doi: 10.1097/00006534-197203000-00005.
21. Sartoris A., Cortesina G., Busca G.P., Pia F., Giordano C., Bussi M., Amasio E., Pisani P. (1991). La resezione cranio-facciale anteriore nel trattamento dei tumori maligni rino-sinusal ad estensione endocranica. *Acta Otorhinolaryngologica Italica.* 1991; 11(3): 317–327.
22. Cantu` G., Solero C.L., Pizzi N., Salvatory P., Mattavelli F. La ricostruzione della base cranica dopo resezione cranio facciale anteriore. *Giorn Pat Chir Cr Fa.* 1996; 2: 149–54.
23. Cantu` G., Solero C.L., Pizzi N., Nardo L., Mattavelli F. Skull base reconstruction after anterior craniofacial resection. *J Craniofacial Surg.* 1999 Aug; 27(4): 228–34. doi: 10.1016/s1010-5182(99)80034-1.
24. Eufinger H., Wehmöller M., Scholz M., Harders A., Machens E. Reconstruction of an extreme frontal and frontobasal defect by microvascular tissue transfer and a prefabricated titanium implant. *Plast Reconstr Surg.* 1999; 104(1): 198–203.
25. Schuller D.R., Goodman J.H., Miller C.A. Reconstruction of the skull base. *Laryngoscope.* 1984; 94: 1359–64.
26. Disa J.J., Rodriguez V.M., Cordeiro P.G. Reconstruction of lateral skull base oncological defects: the role of free tissue transfer. *Ann Plast Surg.* 1998 Dec; 41(6): 633–9. doi: 10.1097/0000637-199812000-00009.
27. Cantu` G., Solero C.L., Pizzi N., Salvatory P., Mattavelli F. La ricostruzione della base cranica dopo resezione cranio facciale anteriore. *Giorn Pat Chir Cr Fa.* 1996; 2: 149–54.
28. Demirkan F., Chen H.C., Wei F.C., Chen H.H., Jung S.G., Hau S.P., Liao C.T. The versatile anterolateral thigh flap: a musculocutaneous flap in disguise in head and neck reconstruction. *Br J Plast Surg.* 2000 Jan; 53(1): 30–6. doi: 10.1054/bjps.1999.3250.
29. Besteiro J.M., Aki F.E., Ferreira M.C., Medina L.R., Cernea C. Free flap reconstruction of tumors involving the cranial base. *Microsurgery.* 1994; 15(1): 9–13. doi: 10.1002/micr.1920150105.
30. Arden R.L., Mathog R.H., Thomas L.M. Temporalis muscle-galea flap in craniofacial reconstruction. *Laryngoscope.* 1987 Nov; 97(11): 1336–42. doi: 10.1288/00005537-198711000-00017.
31. Janecka I.P., Sekhar L.N. Surgical management of cranial base tumors: a report on 91 patients. *Oncology (Williston Park).* 1989 Mar; 3(3): 69–74.
32. Smith R.R., Klopp C.T., Williams J.M. Surgical treatment of cancer of the frontal sinus and adjacent areas. *Cancer.* 1954 Sep; 7(5): 991–4.
33. Ketcham A.S., Wilkins R.H., Vanburen J.M., Smith R.R. A combined intracranial facial approach to the paranasal sinuses. *Am J Surg.* 1963 Nov; 106(5): 698–703. doi: 10.1016/0002-9610(63)90387-8.
34. Terz J.J., Young H.F., Lawrence W. Jr. Combined craniofacial resection for locally advanced carcinoma of the head and neck II. Carcinoma of the paranasal sinuses. *Am J Surg.* 1980 Nov; 140(5): 618–24. doi: 10.1016/0002-9610(80)90043-4.
35. Westbury G., Wilson J.S., Richardson A. Combined craniofacial resection for malignant disease. *Am J Surg.* 1975 Oct; 130(4): 463–9. doi: 10.1016/0002-9610(75)90485-7.
36. De Alencastro L.F., De Alencastro L.C., Martins C., Lodetti A., Cardoso A.C.C., Faria M., Inoue K., Osawa S., Rhoton A.L. Transmaxillary endoscopic approach to contralateral parasellar lesions. *Transnasal endoscopic skull base and brain surgery: Tips and pearls.* New York: Thieme; 2011. 314 p.
37. Chepeha D.B., Wang S.J., Marentette L.J., Bradford C.R., Boyd C.M., Prince M.E., Teknos T.N. Restoration of the orbital aesthetic subunit in complex midface defects. *Laryngoscope.* 2004 Oct; 114(10): 1706–13. doi: 10.1097/00005537-200410000-00006.

Поступила/Received 17.06.2021
Принята в печать/Accepted 01.07.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Болотин Михаил Викторович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6105-5486. ORCID: 0000-0001-7534-6565.

Мудунов Али Мурадович, доктор медицинских наук, заведующий отделением, Клинический госпиталь «Лапино» (Московская область, Россия). SPIN-код: 3516-6616. ORCID: 0000 0003 1255 5700.

Соболевский Василий Иванович, доктор медицинских наук, заведующий отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-3668-0741.

Гельфанд Игорь Михайлович, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7641-2039. ORCID: 0000-0002-4496-6128.

Орлова Ирина Владиславовна, ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6893-5113. ORCID: 0000-0003-1578-3450.

Ахундов Азер Алиевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8895-9447. ORCID: 0000-0002-9543-990X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Болотин Михаил Викторович: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Мудунов Али Мурадович: обзор публикаций по теме статьи.

Соболевский Василий Иванович: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Гельфанд Игорь Михайлович: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Орлова Ирина Владиславовна: обзор публикаций по теме статьи.

Ахундов Азер Алиевич: обзор публикаций по теме статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Mikhail V. Bolotin, MD, PhD, Senior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7534-6565.

Ali M. Mudunov, MD, DSc, Head of the Department, Clinical Hospital «Lapino» (Moscow region, Russia). ORCID: 0000 0003 1255 5700.

Vasily I. Sobolevsky, MD, DSc, Head of the Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3668-0741.

Igor M. Gelfand, MD, PhD, Oncologist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4496-6128.

Irina V. Orlova, MD, Resident, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-1578-3450.

Azer A. Akhundov, MD, DSc, Senior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9543-990X.

AUTHOR CONTRIBUTION

Mikhail V. Bolotin: data collection and analysis, writing of the manuscript.

Ali M. Mudunov: review of publications on the topic of the article.

Vasily I. Sobolevsky: review of publications on the topic of the article, writing of the text of the article.

Igor M. Gelfand: review of publications on the topic of the article, writing of the text of the article.

Irina V. Orlova: a review of publications on the topic of the article.

Azer A. Akhundov: review of publications on the topic of the article.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Халирахманов А.Ф., Шарафеев А.З., Гатиятуллина Г.Д., Зинченко С.В., Гайфуллина Р.Ф., Ризванов А.А. Сердечная недостаточность у онкологических пациентов. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 114–119. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-114-119

For citation: Khalirakhmanov A.F., Sharafееv A.Z., Gatuyatullina G.D., Zinchenko S.V., Gaifullina R.F., Rizvanov A.A. Heart failure in cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 114–119. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-114-119

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

А.Ф. Халирахманов^{1,2}, А.З. Шарафеев³, Г.Д. Гатиятуллина¹, С.В. Зинченко², Р.Ф. Гайфуллина^{1,2}, А.А. Ризванов²

ФГБОУ ВО «Приволжский федеральный университет», г. Казань, Россия¹

420043, г. Казань, ул. Чехова, 1. E-mail: aai.bolit@mail.ru¹

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия²

420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, 74²

ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», г. Грозный, Россия³

364030, г. Грозный, ул. А. Шерипова, 32³

Аннотация

Цель исследования: систематический анализ данных из различных источников литературы о роли сердечной недостаточности в развитии онкологических заболеваний и, так же рассмотреть проблемы диагностики и лечения сердечной недостаточности у пациентов с онкологическим процессом. **Материал и методы.** Проведен обзор литературы в системах Cochrane Library, Elibrary, Medline, Embase за последние 7 лет, в которых рассматриваются общие механизмы сердечной недостаточности и рака, факторы риска кардиотоксичности, некоторые аспекты диагностики и лечения сердечной недостаточности у онкологических пациентов. **Результаты.** Анализ данных литературы показывает, что сердечно-сосудистые заболевания и рак имеют общие факторы риска. Выявлены несколько общих патофизиологических механизмов, связывающих СН с онкопроцессом. К ним относятся воспаление, окислительный стресс и нейрогормональная активация. СН в настоящее время известна как частое осложнение агрессивной кардиотоксичной противоопухолевой терапии, которая может усугубить течение имеющейся СН или вызвать ее развитие. последние эпидемиологические и экспериментальные анализы показывают, что развитие онкологических заболеваний более распространено среди пациентов с ранее существовавшей СН. Хотя причина данной взаимосвязи еще не выявлена, предполагается, что сердечная недостаточность может быть проонкогенным состоянием. Существует несколько стратегий предотвращения и лечения токсичности различных химиотерапевтических препаратов. Все они основаны на точном отборе пациентов, краткосрочном и долгосрочном мониторинге, а также на методах лечения, которые могут предотвратить и отсрочить кардиальную дисфункцию. **Заключение.** До настоящего времени основным направлением кардиоонкологии была профилактика и лечение кардиотоксических эффектов химиотерапевтических препаратов. В этом контексте выяснение основных механизмов играет важную роль в разработке стратегий предотвращения кардиомиопатии, связанной с химиотерапией. Необходимо обратить внимание на то, что появляются все больше данных о том, что пациенты с сердечной недостаточностью имеют высокие риски развития онкопатологии, тем самым требуют к себе большего внимания. В целом понимание прямых и косвенных механизмов связи между СН и раком могут помочь в профилактике и ранней диагностике этих заболеваний.

Ключевые слова: кардиоонкология, сердечная недостаточность, злокачественные новообразования, кардиотоксичность, химиотерапия, рак.

HEART FAILURE IN CANCER PATIENTS

A.F. Khalirakhmanov^{1,2}, A.Z. Sharafiev³, G.D. Gatuyatullina¹, S.V. Zinchenko²,
R.F. Gaifullina¹, A.A. Rizvanov²

Medical and Sanitary Unit, Kazan Federal University, Kazan, Russia¹
1a, Chekhova str., 420012, Kazan, Russia. E-mail: aai.bolit@mail.ru¹¹
Kazan Federal University, Kazan, Russia²
18, Kremlevskaya str., 420138, Kazan, Russia²
Chechen State University, Grozny, Russia³
32, Sheripova str., 364024, Grozny, Russia³

Abstract

The purpose of the study was to conduct a systematic review of data on the role of heart failure (HF) in the development of cancer, as well as to discuss problems dealing with diagnosis and treatment of heart failure in cancer patients. **Material and Methods.** A literature search was conducted using the Cochrane Library, Elibrary, Medline, and Embase databases over the past 7 years. The general mechanisms of heart failure and cancer, cardiotoxicity risk factors, and some aspects of the diagnosis and treatment of HF in cancer patients were analyzed. **Results.** The literature analysis indicates that cardiovascular disease and cancer have common risk factors. Several common pathophysiological mechanisms that associate HF with cancer have been identified. They include inflammation, oxidative stress, and neurohormonal activation. HF is known to be a common complication of aggressive cardiotoxic cancer therapy that can aggravate or trigger existing HF. Recent epidemiological studies have shown that the development of cancer is more common among patients with pre-existing HF. Although the reason for this relationship has not yet been identified, it is assumed that HF may be a pro-oncogenic condition. There are several strategies to prevent and treat toxicity of various chemotherapeutic drugs. They are all based on accurate patient selection, short- and long-term follow-up, and therapies that can prevent and delay cardiac dysfunction. **Conclusion.** The main goal of cardio-oncology is to prevent and treat of cardiotoxic effects of chemotherapy drugs. In this context, elucidation of the underlying mechanisms plays an important role in the development of strategies for the prevention of chemotherapy-associated cardiomyopathy. It is necessary to pay attention to the fact that there is more and more evidence that patients with HF have high risks of developing cancer, thereby requiring more attention. In general, understanding the direct and indirect mechanisms of the relationship between HF and cancer can help in the prevention and early diagnosis of these diseases.

Keywords: cardio-oncology, heart failure, cancer, cardiotoxicity, chemotherapy.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и злокачественные новообразования (ЗНО) являются основными причинами смертности во всем мире. Распространенность этих состояний растет с возрастом населения и наличием общих факторов риска. [1] Наличие у пациента одновременно онкологического заболевания и заболевания сердечно-сосудистой системы представляет собой серьезную клиническую проблему, поскольку каждое заболевание оказывает влияние на течение и лечение другого и, следовательно, **оказывает влияние** на качество и продолжительность жизни пациентов [2]. Литературные данные говорят о том, что ЗНО и ССЗ имеют общие модифицируемые и немодифицируемые факторы риска, такие как артериальная гипертензия, курение, избыточная масса тела, сахарный диабет. Увеличение продолжительности жизни населения земного шара, приводит к **увеличению** числа пациентов страдающих сердечной недостаточностью (СН) и онкопатологией [3].

Вместе с тем, СН в настоящее время известная как частое осложнение агрессивной кардиоток-

сичной противоопухолевой терапии, которая может усугубить течение имеющейся сердечной недостаточности или вызвать ее развитие. Первые сведения о кардиотоксичности химиопрепаратов, применяемых для лечения онкологических заболеваний были описаны в отношении антрациклинов более пятидесяти лет назад. [4] С другой стороны, последние эпидемиологические и экспериментальные **анализы** показывают, что развитие онкологических заболеваний более распространено среди пациентов с ранее существовавшей СН. Хотя причина данной взаимосвязи еще не выявлена, предполагается, что сердечная недостаточность может быть проонкогенным состоянием [5].

Подтверждено, что у пациентов с СН после инфаркта миокарда (ИМ) риск развития онкологического процесса в 2 раза выше, и он становится выше после 1,5 лет наблюдения [6]. В датском исследовании выявлен достоверно высокий риск развития рака у пациентов с СН со сниженной ФВ. Риск возникновения любого типа ЗНО был повышен с коэффициентом заболеваемости 1,24 (95 % ДИ 1,15–1,33, $p < 0,0001$). Смертность от всех

причин была выше у пациентов с СН и ЗНО по сравнению с пациентами с ЗНО в общей популяции. Следует отметить, что, в данном исследовании было выявлено, что прогноз у молодых пациентов с ЗНО и СН, был хуже, чем у пациентов старшей возрастной группы [7].

В то время как механизмы, вызывающие повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических больных, были предметом интенсивного исследования, механизмы, приводящие к повышенному риску злокачественности у пациентов с СН, до сих пор не выяснены. В этом обзоре мы даем обзор механизмов, лежащих в основе связи между СН и раком [8].

Курение является хорошо известным фактором риска как для ССЗ, так и для онкологических заболеваний, в особенности рака легких и мочевого пузыря. Существует множество исследований, доказывающих связь между курением и ЗНО. Однако, есть обнадеживающие наблюдения, которые установили снижение заболеваемости раком у пациентов, которые прекратили курить. Исследование с 1486 пациентами, продолжавшееся более 20 лет, показало, что риск заболеваемости среди курильщиков составил 1,75 (95 %, ДИ 1,22–2,50), тогда как риск, тех кто бросил курить составил 1,14 (ДИ 0,80–1,62) [9].

Артериальная гипертензия является распространенным и общепринятым фактором риска развития сердечной недостаточности. Как клинические, так и экспериментальные исследования демонстрируют причинно-следственную связь между гипертонией и ремоделированием миокарда [10]. Однако о связи онкологических заболеваний с повышенным давлением данных очень мало. Возможная связь гипертонии с онкологическими заболеваниями была рассмотрена в большом европейском когортном исследовании ($n=577\,799$), в которой субъекты наблюдались в течение 12 лет. Каждое повышение артериального давления 10 мм рт. ст. было сопряжено с ростом заболеваемости раком у мужчин (ОР 1,07, ДИ 1,04–1,09), хотя у женщин результаты были менее значительными (ОР 1,02, ДИ 1,00–1,05). Тем не менее, как у мужчин, так и у женщин артериальное давление было связано со смертностью, связанной с раком (ОР 1,12, ДИ 1,08–1,15) и (ОР 1,06, ДИ 1,02–1,11), соответственно [11]. В другом исследовании сообщалось о повышении риска ЗНО почки на 5 % и 7 % на каждые 10 мм рт. ст. систолического и диастолического давления соответственно [12]. Кроме того, было выявлено, что у пациентов с АГ, риск развития колоректального рака на 11 % выше, чем в общей популяции. Так же существуют данные о повышении риска развития рака молочной железы, эндометрия, аденокарциномы пищевода и рака печени [13, 14]. Таким образом, можно предположить наличие взаимосвязи между артериальной гипертензией и онкологическим процессом.

У пациентов с сахарным диабетом повышенный риск развития сердечной недостаточности, так же как и у пациентов с сердечной недостаточностью частота развития сахарного диабета выше. Эту взаимосвязь объясняют хроническим воспалением, которое присутствует при данных патологиях [15]. Наличие сахарного диабета также связано с ростом заболеваемости ЗНО. Предполагаемые связи включают в себя: хроническое воспаление, окислительный стресс, прямые эффекты избыточной передачи сигналов глюкозы и инсулина. В ретроспективном исследовании итальянскими учеными, было установлено, что риск развития онкологических заболеваний выше у пациентов с сахарным диабетом (ОР 1,22, ДИ 1,15–1,29). При дальнейшем наблюдении выявлено, что риск развития ЗНО возрастает у пациентов, получающих инсулинотерапию, как в монотерапии, так и в комбинации с оральными сахароснижающими препаратами [16]. Мета-анализы показали повышенный риск развития некоторых видов рака у пациентов с высоким уровнем инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) [17].

Жировая ткань вырабатывает гормоны и активные вещества, такие, как адипокины. Эстрогены, вырабатываемые жировой тканью могут играть роль в развитии рака молочной железы и яичников. Одним из наиболее изученных адипокинов является лептин, обладающий пролиферативным действием [18]. Кроме того, лица с ожирением имеют повышенный уровень инсулина и IGF-1. Повышенный уровень IGF-1 был связан с риском развития онкологических заболеваний. Лица, достигшие нормальных показателей веса имеют меньший риск развития колоректального рака [19]. В экспериментальных исследованиях было выявлено, что при онкологических заболеваниях снижается уровень жирных кислот, которые являются источником энергии для миокарда [20].

Злокачественная опухоль может вызывать системные изменения в организме, влияя на метаболизм и гормональный фон. При многих формах онкопатологий изменяются уровни гормонов как инсулин и глюкагон. Это связано с тем, что опухолевые клетки получают глюкозу независимо от инсулина в ущерб другим клеткам, в том числе кардиомиоцитам [21].

Помимо общих факторов риска, сердечная недостаточность и онкологические заболевания имеют несколько общих патофизиологических путей. К таковым относятся окислительный стресс, активирование нейрогормональной системы, воспаление

Воспаление является основным объединяющим механизмом развития СН и рака. Многие исследования пациентов с СН выявили повышенный уровень маркеров воспаления и цитокинов, таких как С-реактивный белок, TNF α и интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6 [22]. Воспаление имеет решающее

значение для патогенеза атеросклероза, который лежит в основе развития ишемической болезни сердца (ИБС), наиболее частой причины возникновения СН. В свою очередь, повреждение миокарда запускает активацию иммунной системы, вызывая высвобождение цитокинов и тем самым, стимулируя порочный цикл самоподдерживающегося воспаления [23]. Микрососудистое эндотелиальное воспаление может иметь ключевое значение для диастолической дисфункции миокарда, приводя к развитию СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ), снижая биодоступность оксида азота и, таким образом, снижая активность протеинкиназы G в кардиомиоцитах [24]. В целом, множество клинических исследований показывают, что СН с сохраненной ФВ и сниженной ФВ связаны с состоянием хронического воспаления, но в настоящее время не решено, является последнее причиной или следствием дисфункции сердечной мышцы. Считается, что хроническое воспаление способно ускорить рост злокачественных новообразований. Таким образом, воспаление может опосредованно связывать СН и канцерогенез [25]. Наконец, воспаление, связанное с СН, может косвенно способствовать развитию онкологического процесса. Нарушение соотношения Т-клеток, повышение уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) наблюдались у пациентов с СН. Эти изменения пагубно влияют на функцию иммунной системы, и, учитывая роль иммунной системы в развитии злокачественных образований, может частично объяснять увеличение заболеваемости ЗНО при СН [26].

Активация ренин-ангиотензин-альдостерон-системы (РААС) является одним из центральных компенсаторных гомеостатических ответов при СН. Активация РААС изначально направлена на поддержание артериального давления и сердечного выброса с помощью вазоконстрикции и гипертрофии сердечной мышцы, однако хроническая активация вызывает пагубное влияние на большинство органов-мишеней, снабженных локальной РААС [27]. В большом количестве экспериментальных исследований подтверждено, что нейрогормональная активация при СН способствует прогрессированию и распространению злокачественных новообразований с помощью множества механизмов. Проонкогенные эффекты преимущественно опосредованы β -адренорецепторами (β -АР), экспрессируемые как раковыми клетками, так и, незлокачественными клетками, формирующими микроокружение. В частности, было показано, что передача сигналов β -АР способствует росту опухоли, индуцирует образование кровеносных и лимфатических сосудов и способствует ремоделированию внеклеточного матрикса, что в конечном итоге приводит к инвазии тканей и метастазированию [28]. Было выявлено, что повышенная экспрессия рецептора ангиотензина II типа 1 в биологии рака связана с

более распространенными опухолями и худшим прогнозом [29]. Таким образом, нарушение нейрогуморальной регуляции, хроническое воспаление, окислительный стресс, дисфункция иммунной системы находятся в основе как онкопроцесса, так и сердечной недостаточности.

При сердечной недостаточности секретируются многочисленные белки, которые могут влиять на периферические органы и в том числе на опухоли. В ходе многолетних исследований было выявлено, что N-концевой натриуретический пептид (NT-proBNP), известный своей установленной диагностической и прогностической эффективностью при СН, так же был связан с высоким риском развития рака [30]. Эти данные свидетельствуют о том, что секреция определенных биомаркеров не только сигнализируют о повреждении миокарда, но и влияют на отдаленный рост опухоли.

На сегодняшний день стало больше появляться информации об использовании циркулирующих микроРНК в качестве биомаркеров функции сердечно-сосудистой системы. МикроРНК модулируют различные клеточные процессы, в том числе пролиферацию, апоптоз, деление, старение клеток [31]. Следовательно, микроРНК участвуют в патогенезе многих заболеваний. На основании экспериментального скрининга микроРНК с использованием секвенирования были выделены 4 микроРНК, которые были активированы при заболевании сердечно-сосудистой системы: микроРНК – 24, микроРНК-125b, микроРНК – 195, микроРНК – 214 [32]. Интересно, что те же микро-РНК были выделены как онкогенные или опухолевые супрессоры при некоторых онкологических заболеваниях, таких как рак поджелудочной железы, аденокарцинома легкого и рак простаты [33]. Следовательно, микроРНК являются потенциальными связующими звеньями между сердечно-сосудистыми заболеваниями и ЗНО. Дальнейшие исследования в данной области могут помочь в ранней диагностике и лечении как онкологических заболеваний, так и ССЗ.

Заключение

До настоящего времени основным направлением кардиоонкологии была профилактика и лечение кардиотоксических эффектов химиотерапевтических препаратов. В этом контексте выяснение основных механизмов играет важную роль в разработке стратегий предотвращения кардиомиопатии, связанной с химиотерапией. Необходимо обратить внимание на то, что появляются все больше данных о том, что пациенты с сердечной недостаточностью имеют высокие риски развития онкопатологии, тем самым требуют к себе большего внимания. В целом понимание прямых и косвенных механизмов связи между СН и раком могут помочь в профилактике и ранней диагностике этих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hasin T, Gerber Y, McNallan Sh.M., Weston S.A., Kushwaha S.S., Nelson T.J., Cerhan J.R., Roger V.L. Patients with heart failure have an increased risk of incident cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 (10): 661–6.
- Meijers W.C., de Boer R.A. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res*. 2019 Apr 15; 115(5): 844–53. doi: 10.1093/cvr/cvz035.
- Anker M.S., von Haehling S., Landmesser U., Coats A.J.S., Anker S.D. Cancer and heart failure—more than meets the eye: common risk factors and co-morbidities. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(10): 1382–4. doi: 10.1002/ejhf.1252.
- Bertero E., Ameri P., Maack C. Bidirectional Relationship Between Cancer and Heart Failure: Old and New Issues in Cardio-oncology. *Card Fail Rev*. 2019 May 24; 5(2): 106–111. doi: 10.15420/cfr.2019.1.2.
- Anker M.S., Lena A., Hadzibegovic S., Belenkov Y., Bergler-Klein J., de Boer R.A., Cohen-Solal A., Farmakis D., von Haehling S., López-Fernández T., Pudil R., Suter T., Tocchetti C.G., Lyon A.R. and for the Heart Failure Association Cardio-Oncology Study Group of the European Society of Cardiology. Modern-day cardio-oncology: report from the “Heart Failure and World Congress on Acute Heart Failure 2018”. *ESC Heart Failure*. 2018; 5(6): 1083–91.
- Ameri P., Canepa M., Anker M.S., Belenkov Y., Bergler-Klein J., Cohen-Solal A., Farmakis D., López-Fernández T., Lainscak M., Pudil R., Ruschitska F., Seferovic P., Filippos G., Coats A., Suter T., Von Haehling S., Ciardiello F., de Boer R.A., Lyon A.R., Tocchetti C.G.; Heart Failure Association Cardio-Oncology Study Group of the European Society of Cardiology. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(5): 879–87. doi: 10.1002/ejhf.1165.
- Banke A., Schou M., Videbaek L., Møller J.E., Torp-Pedersen C., Gustafsson F., Dahl J.S., Køber L., Hildebrandt P.R., Gislason G.H. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. *Eur J Heart Fail*. 2016 Mar; 18(3): 260–6. doi: 10.1002/ejhf.472.
- Boffetta P., Malhorta J. Impact of Heart Failure on Cancer Incidence. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(14): 1511–2.
- Lotan K., Goldbourt U., Gerber Y. Smoking Status and Incidence of Cancer After Myocardial Infarction: A Follow-Up Study of over 20 Years. *Am J Med*. 2017 Sep; 130(9): 1084–91. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.02.052.
- Stocks T., Van Hemelrijck M., Manjer J., Børge T., Ulmer H., Hallmans G., Lindkvist B., Selmer R., Nagel G., Trelli S., Concin H., Engeland A., Jonsson H., Stattin P. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. Hypertension. 2012 Apr; 59(4): 802–10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189258.
- Adlam D., Peake M.D. Cancer and heart disease: new bedfellows in the cardiovascular landscape. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2017 Jul 1; 3(3): 168–70. doi: 10.1093/ehjqcco/qcx002.
- Seretis A., Cividini S., Markozannes G., Tseretopoulou X., Lopez D.S., Ntzani E.E., Tsilidis K.K. Association between blood pressure and risk of cancer development: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2019; 9: 8565. doi: 10.1038/s41598-019-45014-4.
- Mahabadi A.A., Rischpler Ch. Cardiovascular imaging in cardiology. *J Thor Dis*. 2018; 10: 4351–66.
- Han H., Guo W., Shi W., Yu Y., Zhang Y., Ye X., He J. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017; 7: 44877. doi: 10.1038/srep44877.
- Tsilidis K.K., Kasimis J.C., Lopez D.S., Ntzani E.E., Ioannidis J.P. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ*. 2015. doi: 10.1136/bmj.g7607.
- Ballotari P., Vicentini M., Manicardi V., Gallo M., Ranieri S.Ch., Greci M., Rossi P.G. Diabetes and risk of cancer incidence: results from a population-based cohort study in northern Italy. *BMC Cancer*. 2017; 17: 7036.
- Lena A., Coats A.J.S., Anker M.S. Metabolic disorders in heart failure and cancer. *ESC Heart Fail*. 2018 Dec; 5(6): 1092–8. doi: 10.1002/ehf2.12389.
- Branaccio M., Piozzi F., Hirsch E., Ghigo A. Mechanism underlying the cross-talk between heart and cancer. *Physiol Society*. 2019; 598 (14): 3015–27. doi: 10.1113/JP276746.
- Meijers W.C., de Boer R.A. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res*. 2019 Apr 15; 115(5): 844–53. doi: 10.1093/cvr/cvz035.
- Nohria A. Double Jeopardy: Cancer and Heart Failure. *J Card Fail*. 2019 Jul; 25(7): 522–3. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.05.002.
- Masson R., Titievsky L., Corley D.A., Zhao W., Lopez A.R., Schneider J., Zaroff J.G. Incidence rates of cardiovascular outcomes in a community-based population of cancer patients. *Cancer Med*. 2019 Dec; 8(18): 7913–23. doi: 10.1002/cam4.2657.
- Bloom M.W., Hamo C.E., Cardinale D., Ky B., Nohria A., Baer L., Skopicki H., Lenihan D.J., Gheorghiade M., Lyon A.R., Butler J. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Heart Fail*. 2016 Jan; 9(1). doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002661.
- Suthahar N., Meijers W.C., Brouwers F.P., Heerspink H.J.L., Gansevoort R.T., van der Harst P., Bakker S.J.L., de Boer R.A. Heart failure and inflammation-related biomarkers as predictors of new-onset diabetes in the general population. *Int J Cardiol*. 2018; 250: 188–219. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.035.
- Thavendiranathan P., Nolan M.T. An emerging epidemic: cancer and heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2017; 131(2): 113–21. doi: 10.1042/CS20160412.
- Bianco C.M., Al-Kindi S.G., Oliveira G.H. Advanced Heart Failure Therapies for Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction. *Heart Fail Clin*. 2017 Apr; 13(2): 327–36. doi: 10.1016/j.hfc.2016.12.005.
- Guha A., Dey A.K., Armanious M., Dodd K., Bonsu J., Jneid H., Abraham W., Fradley M.G., Addison D. Health care utilization and mortality associated with heart failure-related admissions among cancer patients. *ESC Heart Fail*. 2019 Aug; 6(4): 733–46. doi: 10.1002/ehf2.12450.
- de Boer R.A., Meijers W.C., van der Meer P., van Veldhuisen D.J. Cancer and heart disease: associations and relations. *Eur J Heart Fail*. 2019 Dec; 21(12): 1515–25. doi: 10.1002/ejhf.1539.
- Zhang H., Gao Y., Wang L., Tian L., An N., Yang X., Li X., Tian C., Yuan M., Xiong X., Liu N., Shang H., Xing Y. Does heart failure increase the risk of incident cancer? A meta-analysis and systematic review. *Heart Fail Rev*. 2020 Nov; 25(6): 949–55. doi: 10.1007/s10741-019-09876-0.
- Habibian M., Lyon A.R. Monitoring the heart during cancer therapy. *Eur Heart J Suppl*. 2019 Dec; 21: 44–9. doi: 10.1093/eurheartj/suz230.
- Romano S., Fratini S., Ricciuto E., Proccacini V., Stifano G., Mancini M., Di Mauro M., Ficorella C., Penco M. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2011; 105(11): 1663–8. doi: 10.1038/bjc.2011.439.
- Leptidis S., El Azzouzi H., Lok S.I., de Weger R., Olieslagers S., Kisters N., Silva G.J., Heymans S., Cuppen E., Berezikov E., De Windt L.J., da Costa Martins P. A deep sequencing approach to uncover the miRNOME in the human heart. *PLoS One*. 2013; 8(2). doi: 10.1371/journal.pone.0057800.
- Zhu X., Wang H., Liu F., Chen L., Luo W., Su P., Li W., Yu L., Yang X., Cai J. Identification of micro-RNA networks in end-stage heart failure because of dilated cardiomyopathy. *J Cell Mol Med*. 2013 Sep; 17(9): 1173–87. doi: 10.1111/jcmm.12096.
- Katoh M. Cardio-miRNAs and onco-miRNAs: circulating miRNA-based diagnostics for non-cancerous and cancerous diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2014 Oct 16; 2: 61. doi: 10.3389/fcell.2014.00061.

Поступила/Received 15.03.2020

Принята в печать/Accepted 15.10.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Халирахманов Айрат Файзелгайнович, кандидат медицинских наук, врач отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения медико-санитарной части, ФГБОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный Университет»; старший преподаватель кафедры хирургии, акушерства и гинекологии, ИФМиБ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань, Россия). E-mail: ai.bolit@mail.ru.

Шарафеев Айдар Зайтунович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Чеченский Государственный Университет»; руководитель службы кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, ГБУ «Республиканская клиническая больница им. Ш.Ш. Эпендиева» (г. Грозный, Россия). ORCID ID 0000-0002-3483-7103; SCOPUS Author ID 57193997123.

Гатиятуллина Гузель Диллюсовна, врач-кардиолог отделения кардиологии № 1 медико-санитарной части, ФГБОУ ВО «Казанский (Приволжский) Федеральный Университет» (г. Казань, Россия).

Зинченко Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии института фундаментальной медицины и биологии части, ФГБОУ ВО «Казанский (Приволжский) Федеральный Университет» (г. Казань, Россия).

Гайфуллина Раушания Фаритовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины, ФГБОУ ВО «Казанский (Приволжский) Федеральный Университет»; первый заместитель главного врача по лечебной работе медико-санитарной части, ФГБОУ ВО «Казанский (Приволжский) Федеральный Университет» (г. Казань, Россия).

Ризванов Альберт Анатольевич, доктор биологических наук, член-корреспондент Академии наук Республики Татарстан, Почетный профессор фундаментальной медицины Ноттингемского университета (Ноттингем, Великобритания; директор научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины, главный научный сотрудник, профессор кафедры генетики, Институт фундаментальной медицины и биологии; заведующий отделом поисковых исследований НОЦ фармацевтики, Казанский (Приволжский) федеральный университет (г. Казань, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Халирахманов Айрат Файзелгаянович: разработка концепции научной работы, окончательное одобрение статьи.

Шарафеев Айдар Зайтунович: анализ научной работы, поиск и обработка литературных данных, внесение ценного интеллектуального содержания.

Гатиятуллина Гузель Диллюсовна: поиск и обработка литературных данных, составление черновика работы.

Зинченко Сергей Викторович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Гайфуллина Раушания Фаритовна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Ризванов Альберт Анатольевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Airat F. Khalirakhmanov, MD, PhD, Department of X-ray Surgical Methods of Diagnostics and Treatment, University Hospital; Senior Lecturer at the Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology, Kazan Federal University (Kazan, Russia). E-mail: ai.bolit@mail.ru.

Aidar Z. Sharafiev, MD, DSc, Professor, Surgery Department, Chechen State University; Head of the Department of Cardiology, X-ray Endovascular and Cardiovascular Surgery, Sh. Ependiev Republican Clinical Hospital (Grozny, Russia). ORCID ID 0000-0002-3483-7103; SCOPUS Author ID 57193997123.

Guzel D. Gatiyatullina, MD, Cardiologist, Cardiology Department, University Hospital, Kazan Federal University (Kazan, Russia).

Sergey V. Zinchenko, MD, Professor, Surgery Department, Kazan Federal University (Kazan, Russia).

Raushania F. Gaifullina, PhD, MD, Associate Professor, Department of Fundamentals of Clinical Medicine, Kazan Federal University, Deputy Chief Physician for Inpatient Care University Hospital, Kazan Federal University (Kazan, Russia).

Albert A. Rizvanov, MD, Professor, Corresponding Member of the Tatarstan Academy of Sciences, Honorary Professor of Fundamental Medicine, University of Nottingham, UK. Director of Clinical Research Center for Precision and Regenerative Medicine, Chief Researcher, Professor of the Department of Genetics, Institute of Fundamental Medicine and Biology; Head of the Department of Exploratory Research, Scientific and Educational Center of Pharmaceuticals, Kazan Federal University (Kazan, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Airat F. Khalirakhmanov: concept development, study design, final approval of the manuscript.

Aidar Z. Sharafiev: data analysis, literature review, critical review with valuable intellectual content.

Guzel D. Gatiyatullina: concept design, literature review, drafting of manuscript.

Sergey V. Zinchenko: data analysis, critical review with valuable intellectual content.

Raushania F. Gaifullina: data analysis, critical review with valuable intellectual content.

Albert A. Rizvanov: data analysis, critical review with valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.