
ОГЛЯД ЛИТЕРАТУРИ

УДК 617-089:616-006

ИРИНА АНДРЕЕВНА ГРОМАКОВА, ПАВЕЛ ПАВЛОВИЧ СОРОЧАН,
НАТАЛЬЯ ЭДУАРДОВНА ПРОХАЧ, ИГОРЬ НИКОЛАЕВИЧ ПОНОМАРЕВ,
ИННА СЕРГЕЕВНА ГРОМАКОВА

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Хирургические вмешательства в онкологии сопровождаются значительным количеством рецидивов рака. Периоперационная терапия служит для устранения факторов, влияющих на послеоперационный рецидив. В данном обзоре суммированы данные результатов периоперационного применения β -адреноблокаторов, нестероидных противовоспалительных препаратов, статинов, ω -3-полиненасыщенных жирных кислот, антитромботических препаратов, которые рассматриваются в качестве потенциальных средств для повышения послеоперационной безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: онкология, периоперационная терапия, β -адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты, статины, ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты, антитромботические препараты.

Хирургическое удаление является основным методом современного лечения солидных опухолей. Вместе с тем послеоперационное рецидивирование, даже после удаления опухоли с «чистыми» краями и адьювантной терапии, наблюдается достаточно часто при многих типах опухолей. Целый ряд вмешательств в предоперационном и послеоперационном периодах, которые называют периоперационной терапией, могут снижать частоту рецидивов и улучшать общую выживаемость. В данном обзоре суммированы результаты периоперационного применения β -адреноблокаторов, нестероидных противовоспалительных препаратов, статинов, ω -3-полиненасыщенных жирных кислот, антитромботических препаратов, которые рассматриваются в качестве потенциальных средств для повышения послеоперационной безрецидивной выживаемости онкологических больных.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ РЕЦИДИВЫ

Более 60 % пациентов, у которых диагностирован рак, нуждаются в проведении хирургического лечения [1]. Вместе с тем хирургическое вмешательство может индуцировать локальное рецидивирование

и отдаленное метастазирование. Полагают, что клетки, высвободившиеся во время операции, даже если они происходят из опухолей очень ранней стадии, способны рассеиваться и образовывать метастазы. Установлено, что количество циркулирующих опухолевых клеток увеличивается после операции по поводу рака грудной железы [3], рака легких [4], колоректального рака [5]. После операции по поводу рака грудной железы обнаружено четырехкратное увеличение опухолевых клеток в сторожевых лимфатических узлах [6].

Нейроэндокринные, иммунные и метаболические пути, которые активируются в ответ на оперативное вмешательство и анестезию, могут стимулировать выживание и пролиферацию опухолевых клеток, персистирующих как локально, так и отдаленно. Предполагается связь адреналина и норадреналина, уровень которых повышается в периоперационный период, с прогрессированием рака. Было показано, что катехоламины непосредственно увеличивают инвазивный потенциал раковых клеток яичников через β -адренергическую активацию матриксных металлопротеиназ (ММП) [7]. Установлено, что катехоламины увеличивают продукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в клетках рака яичников [8] и влияют на миграцию нескольких раковых клеточных линий, включая рак грудной железы, яичников и толстой кишки [9]. Показано, что катехоламины влияют на миграцию клеток и ангиогенез посредством стимуляции β 1 и β 2 рецепторов [10–11].

© И. А. Громова, П. П. Сорочан, Н. Э. Прохач,
И. Н. Пономарев, И. С. Громова, 2019

Воспалительные изменения, которые происходят в месте операции после резекции могут создавать условия для опухолевого роста. Установлено, что в моделях на животных инъецированные опухолевые клетки преимущественно имплантируются в области раны (травматический разрез) или зоны перифокального воспаления [12]. При воспалении отмечают рекрутирование многочисленных типов клеток и высвобождение гуморальных факторов. Известно, что рекрутированные макрофаги и нейтрофилы, которые выделяют такие факторы, как VEGF и MMP, способствуют росту и распространению опухолевых клеток [13]. Также при травме осуществляется рекрутинг фибробластов и мезенхимальных стволовых клеток в места активации эндотелия. Эти клетки высвобождают растворимые факторы роста, формируя идеальные условия для роста остаточных опухолевых клеток [14].

Освобождение глюкокортикоидов, катехоламинов, цитокинов, простагландинов способствует индуцированной хирургическим вмешательством иммуносупрессии. Отмечалось подавление после операции Th1 цитокинов (снижение ИЛ-2, ИЛ-12 и ИФ- γ), что приводит к сдвигу в сторону Th2-иммунитета (увеличение ИЛ-6/8, ИЛ-10 и ФНО- α) [15, 16]. В ряде исследований в послеоперационный период наблюдалось увеличение регуляторных Т-клеток (T_{per}) и супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC). В частности, Zhou et al. [17] обнаружили повышенные уровни T_{per} в периферической крови на 7-й день после операции у больных раком грудной железы, перенесших радикальную мастэктомию. У пациентов с раком шейки матки, подвергшихся лапароскопии, повышенные уровни MDSC и T_{per} приводили к дисбалансу цитокинов Th1, Th2, Th17 и T_{per} [18]. Увеличение численности MDSC и функциональные нарушения CD8+ Т-клеток, специфичных к опухолевым антигенам, наблюдалось у мышей, подвергшихся хирургическому стрессу [19]. Послеоперационная цитотоксическая дисфункция NK-клеток была продемонстрирована в доклинических и клинических исследованиях [20, 21]. В исследованиях на людях послеоперационная цитотоксичность NK-клеток была заметно снижена после массивной хирургической резекции первичной опухоли у пациентов с колоректальным раком [21]. На моделях у животных функциональные нарушения NK-клеток связаны с прогрессирующим метастазированием [21, 22]. У пациентов с солидными злокачественными опухолями, нарушение функции NK-клеток после операции коррелирует с плохим прогнозом [23, 24].

Исследования, включавшие больных раком, показали общее снижение функции и количества Т-клеток после операции [25]. В дополнение к этим результатам было показано, что экспансия T_{per} после операции увеличивает экспрессию ингибитора контрольной точки PD-1 на Т- и NK-клетках. Это, в свою очередь, способствует повышению активности каспазы-3, развитию иммуносупрессии и индуцированного апоптозом сокращения цитотоксических иммунных клеточных популяций [26].

Таким образом, физиологические реакции, реализуемые в периоперационный период, могут существенно повлиять на метастатический процесс, что позволяет исследователям рассматривать этот период как «окно возможностей» для блокады постхирургического метастазирования [27–29].

К настоящему времени рассмотрен ряд фармакологических подходов, применение которых в периоперационный период может благотворно повлиять на исход заболевания.

β -АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ БЛОКАДА

Периоперационные процессы, характеризующиеся увеличением риска рецидивирования, связаны с избыточным освобождением катехоламинов и простагландинов. Исследования на животных и клинические ретроспективные исследования свидетельствуют, что β -адренергическая блокада может быть эффективным терапевтическим подходом к улучшению результатов противоопухолевого лечения. В ретроспективном исследовании при периоперационной β 2-блокаде у пациенток II стадии трижды негативного рака грудной железы отмечали снижение частоты метастазов в мозг [30]. В пилотном исследовании у пациентов, страдающих раком яичников и получавших пропранолол в течение 5 периоперационных дней, наблюдалось снижение уровня СА-125, который оставался ниже по сравнению с отмеченным у пациентов, получавших плацебо, в течение от 1 до 3 недель после операции [31]. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), выполненном Thaker et al. [32], больные раком яичников начинали принимать пропранолол за три дня до операции (40 мг дважды в день) и продолжали лечение до окончания химиотерапии. Авторы отметили снижение уровня эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), ИЛ-6, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и ИЛ-8. Недавно выполнено два РКИ, в которых оценивались эффекты комбинированного применения β -блокатора и ингибитора ЦОГ-2 у больных раком грудной железы [33] и колоректальным раком (КР) [34]. Комбинированный режим пропранолола и этодолака (или плацебо) применяли за 5 дней до операции и в течение 5 дней (РГЖ) или 2 недель (КР) после операции. Пропранолол назначали в дозе 20 мг дважды в день, увеличивая до 80 мг дважды в день операции и снижали до 20 мг в оставшийся период. Этодолак пациенты получали в дозе 400 мг дважды в день в течение всего периода лечения. Побочных эффектов, связанных с приемом препаратов, не наблюдали. В обоих исследованиях наблюдали снижение эпителиально-мезенхимального перехода, уменьшение активности прометастатических/провоспалительных транскрипционных факторов, снижение числа опухоль-инфильтрирующих моноцитов. У больных РГЖ лечение приводило к снижению сывороточного уровня ИЛ-6 и С-реактивного белка, улучшало маркеры NK цитотоксичности и увеличивало продукцию ИФ- γ и ИЛ-12, не изменяя уровни кортизола и ИЛ-10. В экспериментальных исследованиях показана роль периоперационной блокады

катехоламинов и простагландинов в снижении иммуносупрессии. Zhou et al. [17] представили отчет об эффектах периоперационного применения пропранолола и/или парекоксиба на периферические T_{per} у больных РГЖ. Применение пропранолола скорее, чем парекоксиба, препятствовало периоперационному подъему T_{per} . В экспериментах *ex vivo* авторы показали, что адреналин индуцирует пролиферацию T_{per} , в то время как пропранолол предотвращает этот эффект.

АНТИВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Установлено, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), используемые в периоперационный период, могут проявлять благоприятный противоопухолевый эффект. На моделях опухолей у животных показано, что НПВП предотвращали диссеминацию опухолевых клеток лимфатическим путем [35]. Применение НПВП при оперативном вмешательстве снижало воспаление, предотвращало супрессию НК клеток и метастазирование у мышей с моделями опухолей [36, 37].

Антивоспалительные и иммунные эффекты периоперационного применения НПВП выявлены в клинических исследованиях. Периоперативное введение ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) способствовало снижению уровня простагландинов [38], подавляло продукцию катехоламинов и цитокинов [39]. Введение больным РШМ 40 мг парекоксиба за 30 мин до операции и затем каждые 12 часов после операции ограничивало послеоперативное увеличение ИЛ-2, ИФ- γ и ИЛ-17 и подавляло избыточную продукцию ИЛ-4, ИЛ-10 и ТФР- β [18]. У больных раком желудка, получавших послеоперационно морфин и флурбипрофен отмечены более высокие уровни CD3+, CD4+, CD3-, CD16+, CD56+-лимфоцитов и соотношения CD4+/CD8+, через 24 часа после операции по сравнению с отмеченными у пациентов, получавших только морфин [40].

В ряде работ проведено исследование влияния периоперативного приема НПВП на рецидивирование и выживаемость онкологических больных. У больных колоректальным раком I–III стадии, послеоперационный прием аспирина снижал риск рецидивирования и смерти примерно на 60 %. При этом предоперационный прием препарата не оказывал положительного эффекта [41]. Ретроспективное исследование, включавшее 327 пациенток с ранней стадией РГЖ, показало что прием кеторолака, часто применяемого при хирургических вмешательствах, связан со значительным повышением безрецидивной выживаемости в первые пять лет после операции. Наиболее явное (пятикратное) снижение рецидивирования наблюдалось в 9–18-месячный период [42]. В ретроспективном исследовании, включавшем 720 больных раком грудной железы, показано, что интраоперационное применение НПВП (кеторолака или диклофенака) привело к увеличению безрецидивной и общей выживаемости [43]. Применение НПВП в начале операции связано с меньшим риском

метастазирования после операции по поводу рака легких [44]. В то же время некоторые исследования констатировали отсутствие влияния НПВП на выживаемость онкологических пациентов. В исследовании Lee et al. [45] не выявлено статистически значимых изменений безрецидивной и общей выживаемости у больных немелкоклеточным раком легких (НМРЛ), получавших НПВП в периоперационный период.

СТАТИНЫ И ω -3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Статины и ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) рассматривают в качестве хемопревентивных агентов, которые потенциально могут снижать постоперационный рост остаточных злокачественных клеток.

При проведении рандомизированного клинического испытания у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой ежедневное лечение статинами в течение $16,5 \pm 9,8$ мес. после транскатетерной артериальной химиоэмболизации приводило к удвоению продолжительности жизни больных [46]. По данным Gargwood et al. [47], лечение больных РГЖ высокой степени злокачественности статинами в течение нескольких недель до операции сопровождалось снижением уровня маркеров пролиферации опухоли и увеличением уровня апоптотических маркеров, что указывает на снижение метастатического роста. Преоперативное применение статинов приводило к снижению уровня ПСА, но не влияло на размер простаты и гистопатологические характеристики опухоли [48]. Применение статинов в течение 36 мес. после радикальной простатэктомии снижало риск ПСА-рецидивов, особенно у лиц с заболеванием высокого риска [49].

После хирургического лечения почечно-клеточной карциномы 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 77,9 % у больных, не принимавших статины и 87,6 % у пациентов, получавших статины [50].

Применение ω -3 ПНЖК в послеоперационном периоде приводило к снижению воспаления и улучшению иммунных показателей у онкологических больных. Мета-анализ, включавший 1008 больных раком ЖКТ, показал, что послеоперационный прием ω -3 ПНЖК увеличивал уровни CD3+, CD4+-лимфоцитов и соотношение CD4/CD8, а также уровни IgA, IgM и IgG. Уровни ИЛ-6, ФНО- α и С-реактивного белка были значительно ниже в группе получавших ω -3 ПНЖК по сравнению с контрольной группой. Величина постоперационных инфекционных осложнений была значительно ниже у пациентов, получавших ω -3 ПНЖК [51]. Снижение инфекционных осложнений, а также уровней ФНО- α и ИЛ-6 при послеоперационном приеме ω -3 ПНЖК наблюдалось также у больных колоректальным раком [52].

АНЕСТЕТИКИ

Полагают, что общие анестетики подавляют иммунную систему и индуцируют метастазирование опухоли [53]. Ингаляционные анестетики обладают выраженным негативным влиянием на иммунную

систему и распространение опухоли. Введение галотана и изофлурана приводило к увеличенному метастатическому распространению меланомы [54], галотан и оксид азота ускоряли постоперационный рост метастазов рака легких у мышей [55]. В недавнем *in vitro* исследовании показано, что даже кратковременная экспозиция изофлурана приводила к стимуляции HIF-1 α , HIF-2 α , трансформирующего фактора роста- β и увеличению транскрипции прометастатических факторов (VEGF, ангиопоэтина-1, протеаз MMP-2 и MMP-9) [56, 57], которые увеличивали пролиферацию и миграцию опухолевых клеток [58, 59].

Альтернативным средством для анестезии, широко используемым при онкологических операциях, являются внутривенные инъекции пропофола. Связь между пропофолом и улучшением выживаемости пациентов после хирургического лечения может быть связана с его противовоспалительными свойствами [60]. Выявлено подавление пропофолом продукции простагландинов и провоспалительных цитокинов у мышей с моделями опухолей [61, 62]. У пациентов, периперативное введение пропофола снижало продукцию цитокинов [63] и предотвращало иммуносупрессию [64]. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что концентрации, соответствующие клиническим, либо сыворотка пациентов, анестезированных пропофолом, тормозили метастазирование посредством ингибирования экспрессии MMP, сохранения функции NK-клеток и снижения миграции опухолевых клеток [65, 66]. Увеличенную NK-клеточную инфильтрацию опухоли также отмечали у пациентов, которым вводили пропофол [67]. В то же время не обнаружено межгрупповых различий Th1, Th17, NK-клеток, цитотоксических T-клеток, цитокинов, а также изменений кластеров дифференцировки 39 и 73 на T_{рег} после операции у больных раком грудной железы, которым проводили анестезию пропофолом или севофлураном [68].

В ряде клинических испытаний показана лучшая выживаемость у пациентов, которым проводили анестезию пропофолом. Ретроспективное исследование показало, что у пациенток, подвергшихся мастэктомии, при анестезии пропофолом выше выживаемость по сравнению с отмеченной у больных, получавших ингаляционный наркоз [69]. Лучшую безрецидивную и общую выживаемость отмечают у больных раком пищевода, анестезированных пропофолом по сравнению с выживаемостью пациентов, получавших ингаляционную анестезию [70]. Метаанализ, включавший 7866 больных раком грудной железы, пищевода, немелкоклеточным раком легких также выявил при анестезии пропофолом лучшую безрецидивную и общую выживаемость онкологических больных [71]. На основании анализа Eden et al. [72], комбинация анестезирующих и анальгезирующих препаратов, включающая пропофол, региональную анестезию (паравертебральный блок), неопиоидные седативные средства (клонидин или дексмететомидин) и ингибитор ЦОГ-2 (кеторолак), может иметь наилучшие послеоперационные результаты

у онкологических пациентов. Анестезия пропофолом может быть препаратом выбора в хирургии рака. Однако более весомые доказательства преимуществ пропофола сможет дать проведение рандомизированных клинических исследований.

АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Антитромботические агенты, такие как аспирин и гепарин, используются в периоперативный период для снижения риска инфаркта миокарда, цереброваскулярного и периферического тромбоза. Ингибируя способность циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) ускоренно пролиферировать при взаимодействии с тромбоцитами, эти агенты могут предотвращать метастатическую колонизацию [73]. В дополнение к противовоспалительным эффектам, аспирин проявляет антитромботический эффект посредством ингибирования тромбоксана A₂. Это может частично объяснить тот факт, что аспирин является НПВП, снижающим риск развития рака [74]. Снижение метастазирования у пациентов, получавших аспирин, приписывают нарушению выживаемости ЦОК за счет антитромботических свойств аспирина [75]. Обнаружено, что ежедневный прием аспирина после оперативного лечения колоректального рака приводит к снижению метастазирования и улучшению выживаемости. Подобные же результаты наблюдали у больных раком пищевода, грудной железы, желудка и желчевыводящих путей [76, 77]. Проспективное обсервационное исследование у больных раком прямой кишки обнаружило, что прием низких доз аспирина одновременно с неoadъювантной химиотерапией улучшает ответ опухоли, снижает риск метастазирования и улучшает 5-летнюю безрецидивную выживаемость [78].

Гепарин также предотвращает прогрессирование рака согласно результатам исследований, выполненных *in vitro* и *in vivo* [79]. Гепарин ингибирует гепараназу, что приводит к снижению ангиогенеза первичной опухоли, увеличению апоптоза и торможению прогрессирования опухоли [80, 81]. Подобно аспирину, гепарин ингибирует комплексы тромбоциты-ЦОК [82] и предотвращает метастазирование, что продемонстрировано на экспериментальных моделях [81, 83].

Таким образом, есть основания предположить, что краткосрочная периоперационная терапия может приводить к снижению частоты рецидивов и, в конечном итоге, увеличению срока выживаемости онкологических больных. Положительный эффект и потенциальная экономическая эффективность описанных подходов к периоперационному лечению требуют расширения исследований в этой области. Дальнейшее изучение физиологических процессов, вызывающих местное рецидивирование и распространение метастазов создаст предпосылки для разработки и внедрения новых эффективных стратегий и оптимальных схем периоперационного лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Alkire B. C.* Global access to surgical care: a modelling study / B. C. Alkire, N. P. Raykar, M. G. Shrimel // *Lancet Glob. Health.* — 2015. — Vol. 3, N 6. — P. e316–e323.
2. *Hiller J. G.* Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery / J. G. Hiller, N. J. Perry, G. Pouligiannis // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* — 2018. — Vol. 15, N 4. — P. 205–218.
3. *Brown D. C.* Detection of intraoperative tumor cell dissemination in patients with breast cancer by use of reverse transcription and polymerase chain reaction // D. C. Brown, A. D. Purushotham, G. D. Birnie, W. D. George // *Surgery.* — 1995. — Vol. 3, N 1, N 1. — P. 95–101.
4. *Significant* increase in circulating tumour cells in pulmonary venous blood during surgical manipulation in patients with primary lung cancer / M. Hashimoto, F. Tanaka, K. Yoneda et al. // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* — 2014. — Vol. 18, N 6. — P. 775–783.
5. *Prognostic* significance of circulating tumour cells following surgical resection of colorectal cancers: a systematic review / G. Peach, C. Kim, E. Zacharakis et al. // *Br. J. Cancer.* — 2010. — Vol. 102, N 9. — P. 1327–1334.
6. *Tvedskov T. F.* Iatrogenic displacement of tumor cells to the sentinel node after surgical excision in primary breast cancer / T. F. Tvedskov, M. B. Jensen, N. Kroman, E. Balslev // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2012. — Vol. 131, N 1. — P. 223–229.
7. *Stress* hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells / A. K. Sood, R. Bhatta, A. K. Sood, A. A. Kamat et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12, N 2. — P. 369–375.
8. *Stress-related* mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines / S. K. Lutgendorf, S. Cole, E. Costanzo et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2003. — Vol. 9, N 12. — P. 4514–4521.
9. *Perioperative* use of beta-blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis / M. Benish, I. Bartal, Y. Goldfarb et al. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2008. — Vol. 15, N 7. — P. 2042–2052.
10. *Norepinephrine* up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells / E. V. Yang, A. K. Sood, M. Chen et al. // *Cancer Res.* — 2006. — Vol. 66, N 21. — P. 10357–10364.
11. *Chronic* stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. P. H. Thaker, L. Y. Han, A. A. Kamat et al. // *Nat. Med.* — 2006. — Vol. 12, N 8. — P. 939–944.
12. *Murthy S. M.* The influence of surgical trauma on experimental metastasis / S. M. Murthy, R. A. Goldschmidt, L. N. Rao // *Cancer.* — 1989. — Vol. 64, N 10. — P. 2035–2044.
13. *Murdoch C.* The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis / C. Murdoch, M. Muthana, S. B. Coffelt, C. E. Lewis // *Nat. Rev. Cancer.* — 2008. — Vol. 8. — P. 618–631.
14. *Inflammation-induced* cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms / E. Elinav, R. Nowarski, C. A. Thaiss et al. // *Nat. Rev. Cancer.* — 2013. — Vol. 13, N 11. — P. 759–771.
15. *Suppression* of cellular immunity by surgical stress / K. Ogawa, M. Hirai, T. Katsube et al. // *Surgery.* — 2000 — Vol. 127, N 3. — P. 329–336.
16. *The Role of the Perioperative Period in Recurrence After Cancer Surgery* / A. Gottschalk, S. Sharma, J. Ford et al. // *Anesth. Analg.* — 2010 — Vol. 110, N 6. — P. 1636–1643.
17. *Zhou L.* Propranolol Attenuates Surgical Stress-Induced Elevation of the Regulatory T Cell Response in Patients Undergoing Radical Mastectomy / L. Zhou, Y. Li, X. Li // *J. Immunol.* — 2016. — Vol. 196, N 8. — P. 3460–3469.
18. *Multi-dose* parecoxib provides an immunoprotective effect by balancing T helper 1 (Th1), Th2, Th17 and regulatory T cytokines following laparoscopy in patients with cervical cancer. W. Ma, K. Wang, J. Du et al. // *Mol. Med. Rep.* — 2015. — Vol. 11, N 4. — P. 2999–3008.
19. *Surgical* Stress Abrogates Pre-Existing Protective T Cell Mediated Anti-Tumor Immunity Leading to Postoperative Cancer Recurrence / A. A. Ananth, L. H. Tai, C. Lansdell et al. // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11, N 5:e0155947.
20. *Pollock R. E.* Surgical stress impairs natural killer cell programming of tumor for lysis in patients with sarcomas and other solid tumors / R. E. Pollock, E. Lotzová, S. D. Stanford // *Cancer.* — 1992. — Vol. 70, N 8. — P. 2192–2202.
21. *Preventing* postoperative metastatic disease by inhibiting surgery-induced dysfunction in natural killer cells / L. H. Tai, C. T. de Souza, S. Bélanger et al. // *Cancer Res.* — 2013. — Vol. 73, N 1. — P. 97–107.
22. *Improving* postoperative immune status and resistance to cancer metastasis: a combined perioperative approach of immunostimulation and prevention of excessive surgical stress responses. / Y. Goldfarb, L. Sorski, M. Benish et al. // *Ann. Surg.* — 2011. — Vol. 253, N 4. — P. 798–810.
23. *Tartert P. I.* The prognostic significance of natural killer cytotoxicity in patients with colorectal cancer / P. I. Tartert, B. Steinberg, D. M. Barron, G. Martinelli // *Arch. Surg.* — 1987. — Vol. 122, N 11. — P. 1264–1268.
24. *Fujisawa T.* Autologous tumor killing activity as a prognostic factor in primary resected non-small cell carcinoma of the lung / T. Fujisawa, Y. Yamaguchi // *Cancer.* — 1997. — Vol. 79, N 3. — P. 474–481.
25. *Bartal I.* Immune perturbations in patients along the perioperative period: alterations in cell surface markers and leukocyte subtypes before and after surgery / I. Bartal, R. Melamed, K. Greenfeld // *Brain Behav. Immun.* — 2010. — Vol. 24, N 3. — P. 376–386.
26. *Xu P.* Surgical trauma induces postoperative T-cell dysfunction in lung cancer patients through the programmed death-1 pathway / P. Xu, P. Zhang, Z. Sun et al. // *Cancer Immunol Immunother.* — 2015. — Vol. 64, N 11. — P. 1383–1392.
27. *Horowitz M.* Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes / M. Horowitz, E. Neeman, E. Sharon, S. Ben-Eliyahu // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* — 2015. — Vol. 12, N 4. — P. 213–226.
28. *Lutgendorf S. K.* Biobehavioral approaches to cancer progression and survival: Mechanisms and interventions. S. K. Lutgendorf, B. L. Andersen // *Am. Psychol.* — 2015. — Vol. 70, N 2. — P. 186–197.

29. *Perioperative* biobehavioral interventions to prevent cancer recurrence through combined inhibition of β -adrenergic and cyclooxygenase 2 signaling / I. Ricon, T. Hanalis-Miller, R. Haldar et al. // *Cancer*. 2019. — Vol. 125, N 1. — P. 45–56.
30. *Choy C.* Inhibition of β 2-adrenergic receptor reduces triple-negative breast cancer brain metastases: The potential benefit of perioperative β -blockade / C. Choy, J. L. Raytis, D. D. Smith // *Oncol. Rep.* — 2016. — Vol. 35, N 6. — P. 3135–3142.
31. *Perioperative* administration of propranolol to women undergoing ovarian cancer surgery: A pilot study. / H. I. Jang, S. H. Lim, Y. Y. Lee et al. // *Obstet. Gynecol. Sci.* — 2017. — Vol. 60, N 2. — P. 170–177.
32. *Overcoming* stress effects: a prospective feasibility trial of beta-blockers with upfront ovarian cancer therapy / P. Thaker, L. Kuroki, W. Hu et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2017. — Vol. 145 (Suppl. 1). — P. 18.
33. *Perioperative* COX-2 and β -Adrenergic Blockade Improves Metastatic Biomarkers in Breast Cancer Patients in a Phase-II Randomized Trial / L. Shaashua, M. Shabat-Simon, R. Haldar et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2017 — Vol. 23, N 16. — P. 4651–4661.
34. *Perioperative* beta-adrenergic blockade and COX2 inhibition in colorectal cancer patients improves pro-metastatic indices in the excised tumor: EMT, tumor infiltrating lymphocytes (TILs), and gene regulatory pathways / R. Haldar, I. Ricon, S. Cole et al. // *Brain Behav Immun.* — 2017. — Vol. 66 (Suppl.). — P. e9.
35. *Chronic* stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination. C. P. Le, C. J. Nowell, C. Kim-Fuchs et al. // *Nat. Commun.* — 2016. — Vol. 7:10634.
36. *Glasner A.* Improving survival rates in two models of spontaneous postoperative metastasis in mice by combined administration of a beta-adrenergic antagonist and a cyclooxygenase-2 inhibitor / A. Glasner, R. Avraham, E. Rosenne // *J. Immunol.* — 2010. — Vol. 184, N 5. — P. 2449–2457.
37. *Prostaglandin e (2)* suppresses NK activity in vivo and promotes postoperative tumor metastasis in rats / I. Yakar, R. Melamed, G. Shakhari et al. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2003. — Vol. 10, N 4. — P. 469–479.
38. *Impact* of celecoxib on inflammation during cancer surgery: a randomized clinical trial / J. G. Hiller, S. Sampurno, R. Millen et al. // *Can J Anaesth.* — 2017. — Vol. 64, N 5. — P. 497–505.
39. *Effects* of preemptive analgesia with parecoxib sodium on haemodynamics and plasma stress hormones in surgical patients with thyroid carcinoma / L. D. Wang, X. Gao, J. Y. Li et al. // *Asian Pac J Cancer Prev.* — 2015. — Vol. 16, N 9. — P. 3977–3980.
40. *Flurbiprofen* improves dysfunction of T-lymphocyte subsets and natural killer cells in cancer patients receiving postoperative morphine analgesia / J. C. Shen, H. L. Sun, M. Q. Zhang et al. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2014. — Vol. 52, N 8. — P. 669–675.
41. *Post-operative* aspirin use and colorectal cancer-specific survival in patients with stage I–III colorectal cancer / C. H. Goh, W. Q. Leong, M. H. Chew et al. // *Anticancer Res.* — 2014. — Vol. 34, N 12. — P. 7407–7414.
42. *NSAID* analgesic ketorolac used perioperatively may suppress early breast cancer relapse: particular relevance to triple negative subgroup. M. Retsky, R. Rogers, R. Demicheli et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2012. — Vol. 134, N 2. — P. 881–888.
43. *Intraoperative* use of ketorolac or diclofenac is associated with improved disease-free survival and overall survival in conservative breast cancer surgery / P. Forget, C. Bentin, J. P. Machiels et al. // *Br. J. Anaesth.* — 2014. — Vol. 113 (Suppl 1). — P. i82–i87.
44. *Neutrophil:lymphocyte* ratio and intraoperative use of ketorolac or diclofenac are prognostic factors in different cohorts of patients undergoing breast, lung, and kidney cancer surgery / P. Forget, J. P. Machiels, P. G. Coulie et al. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2013. — Vol. 20 (Suppl 3) — P. S650–S660.
45. *Platelet-to-Lymphocyte* Ratio and Use of NSAIDs During the Perioperative Period as Prognostic Indicators in Patients With NSCLC Undergoing Surgery / B. M. Lee, A. Rodriguez, G. Mena et al. // *Cancer Control.* — 2016 — Vol. 23, N 3. — P. 284–294.
46. *Effect* of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial / S. Kawata, E. Yamasaki, T. Nagase et al. // *Br. J. Cancer.* — 2001. — Vol. 84, N 7. — P. 886–891.
47. *Fluvastatin* reduces proliferation and increases apoptosis in women with high grade breast cancer / E. R. Garwood, A. S. Kumar, F. L. Baehner et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2010. — Vol. 119, N 1. — P. 137–144.
48. *Preoperative* Statin Use Associated With Lower PSA But Similar Prostate Size and Histopathologic Outcomes: Implications for Active Surveillance? / K. Stensland, R. B. McBride, M. Leapman et al. // *Urol J.* — 2017. — Vol. 14, N 3. — P. 3064–3070.
49. *Statin* use after radical prostatectomy reduces biochemical recurrence in men with prostate cancer / C. Song, S. Park, J. Park et al. // *Prostate.* — 2015. — Vol. 75, N 2. — P. 211–217.
50. *Statin* Use and Serum Lipid Levels Are Associated With Survival Outcomes After Surgery for Renal Cell Carcinoma / A. Q. Haddad, L. Jiang, J. A. Cadeddu et al. // *Urology.* — 2015. — Vol. 86, N 6 — P. 1146–1152.
51. *Zhao Y.* Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acid-supplemented parenteral nutrition on inflammatory and immune function in postoperative patients with gastrointestinal malignancy: A meta-analysis of randomized control trials in China / Y. Zhao, C. Wang // *Medicine (Baltimore).* — 2018. — Vol. 97, N 16:e0472.
52. *Xie H.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of postoperative complications in colorectal cancer: a meta-analysis / H. Xie, Y. N. Chang // *Onco Targets Ther.* — 2016. — Vol. 9. — P. 7435–7443.
53. *Cancer* recurrence after surgery: direct and indirect effects of anesthetic agents. / A. N. Tavares, N. J. Perry, L. L. Benzonana et al. // *Int. J. Cancer.* — 2012. — Vol. 130, N 6. — P. 1237–1250.
54. *Moudgil G. C.* Halothane and isoflurane enhance melanoma tumour metastasis in mice / G. C. Moudgil, D. P. Singal // *Can. J. Anaesth.* — 1997. — Vol. 44, N 1. — P. 90–94.
55. *Anesthetic* drugs accelerate the progression of postoperative metastases of mouse tumors / J. Shapiro, J. Jersky, S. Katzav et al. // *J. Clin. Invest.* — 1981. — Vol. 68, N 3. — P. 678–685.
56. *Volatile* anaesthetics enhance the metastasis related cellular signalling including CXCR2 of ovarian cancer cells / M. Iwasaki, H. Zhao, T. Jaffer et al. // *Oncotarget.* — 2016. — Vol. 7, N 18. — P. 26042–26056.
57. *Volatile* anesthetics modulate gene expression in breast and brain tumor cells. J. M. Huitink, M. Heimerikxs, M. Nieuwland et al. // *Anesth. Analg.* — 2010. — Vol. 111, N 6. — P. 1411–1415.

58. *Isoflurane*, a commonly used volatile anesthetic, enhances renal cancer growth and malignant potential via the hypoxia-inducible factor cellular signaling pathway in vitro / L. L. Benzonana, N. J. Perry, H. R. Watts et al. // *Anesthesiology*. — 2013. — Vol. 119, N 3. — P. 593–605.
59. *Impact of isoflurane on malignant capability of ovarian cancer in vitro* / X. Luo, H. Zhao, L. Hennah et al. // *Br. J. Anaesth.* — 2015. — Vol. 114, N 5. — P. 831–839.
60. *Enlund M.* The choice of anaesthetic — sevoflurane or propofol — and outcome from cancer surgery: a retrospective analysis / M. Enlund, A. Berglund, K. Andreasson et al. // *Ups. J. Med. Sci.* — 2014. — Vol. 119, N 3. — P. 251–261.
61. *Anti-inflammatory and antioxidative effects of propofol on lipopolysaccharide-activated macrophages* / R. M. Chen, T. G. Chen, T. L. Chen et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2005. — Vol. 1042. — P. 262–271.
62. *Inada T.* Intravenous anesthetic propofol suppresses prostaglandin E2 and cysteinyl leukotriene production and reduces edema formation in arachidonic acid-induced ear inflammation / T. Inada, K. Hirota, K. Shingu // *J. Immunotoxicol.* — 2015. — Vol. 12, N 3. — P. 261–265.
63. *Effect of propofol and sevoflurane on response of patients under going craniotomy* / J. Markovic-Bozic, B. Karpe, I. Potocnik et al. // *BMC Anesthesiol.* — 2016. — Vol. 16:18.
64. *Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery* / T. Inada, Y. Yamanouchi, S. Jomura et al. // *Anaesthesia*. — 2004. — Vol. 59, N 10. — P. 954–959.
65. *Suppression of cell invasion and migration by propofol are involved in down-regulating matrix metalloproteinase-2 and p38 MAPK signaling in A549 human lung adenocarcinoma epithelial cells* / K. C. Wu, S. T. Yang, T. C. Hsia et al. // *Anticancer Res.* — 2012. — Vol. 32, N 11. — P. 4833–4842.
66. *Intravenous anesthetic, propofol inhibits invasion of cancer cells* / T. Mammoto, M. Mukai, A. Mammoto et al. // *Cancer Lett.* — 2002. — Vol. 184, N 2. — P. 165–170.
67. *Effect of anaesthetic technique on immune cell infiltration in breast cancer: a follow-up pilot analysis of a prospective, randomised, investigator-masked study* / F. Desmond, J. McCormack, N. Mulligan et al. // *Anticancer Res.* — 2015. — Vol. 35, N 3. — P. 1311–1319.
68. *Effect of Equipotent Doses of Propofol versus Sevoflurane Anesthesia on Regulatory T Cells after Breast Cancer Surgery* / C. S. Oh, J. Lee, T. G. Yoon et al. // *Anesthesiology*. — 2018. — Vol. 129, N 5. — P. 921–931.
69. *Effects of propofol-based total intravenous anesthesia on recurrence and overall survival in patients after modified radical mastectomy: a retrospective study* / J. H. Lee, S. H. Kang, Y. Kim et al. // *Korean J. Anesthesiol.* — 2016. — Vol. 69, N 2. — P. 126–132.
70. *Impact of anesthetic agents on overall and recurrence-free survival in patients undergoing esophageal cancer surgery: A retrospective observational study* / I. J. Jun, J. Y. Jo, J. I. Kim et al. // *Sci Rep.* — 2017. — Vol. 7, N 1:14020.
71. *Anesthetic technique and cancer outcomes: a meta-analysis of total intravenous versus volatile anesthesia* / A. Yap, M. A. Lopez-Olivo, J. Dubowitz et al. // *Can. J. Anaesth.* — 2019. [В печати]
72. *Eden C.* Effects of anesthetic interventions on breast cancer behavior, cancer-related patient outcomes, and postoperative recovery / C. Eden, G. Esses, D. Katz, S. Jr. DeMaria // *Surg. Oncol.* — 2018. — Vol. 27, N 2. — P. 266–274.
73. *Antitumor effect of antiplatelet agents in gastric cancer cells: an in vivo and in vitro study* / J. Mikami, Y. Kurokawa, T. Takahashi et al. // *Gastric Cancer*. — 2016. — Vol. 19, N 3. — P. 817–826.
74. *Aspirin for the Prevention of Cancer Incidence and Mortality: Systematic Evidence Reviews for the U. S. Preventive Services Task Force* / J. Chubak, E. P. Whitlock, S. B. Williams et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2016. — Vol. 164, N 12. — P. 814–825.
75. *Interaction between circulating cancer cells and platelets: clinical implication*. X. L. Lou, J. Sun, S. Q. Gong et al. // *Chin. J. Cancer Res.* 2015. — Vol. 27, N 5. — P. 450–460.
76. *Algra A. M.* Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials // A. M. Algra, P. M. Rothwell // *Lancet Oncol.* — 2012. — Vol. 13, N 5. — P. 518–527.
77. *A preliminary study on the postoperative survival of patients given aspirin after resection for squamous cell carcinoma of the esophagus or adenocarcinoma of the cardia* / J. F. Liu, G. G. Jamieson, T. C. Wu et al. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 16, N 5. — P. 1397–1402.
78. *Aspirin as a neoadjuvant agent during preoperative chemoradiation for rectal cancer*. A. Restivo, I. M. Cocco, G. Casula et al. // *Br. J. Cancer*. — 2015. — Vol. 113, N 8. — P. 1133–1139.
79. *Tieken C.* Anticoagulants versus cancer / C. Tieken, H. H. Versteeg // *Thromb. Res.* — 2016 — Vol. 140 (Suppl. 1). — P. S148–153.
80. *Mechanisms of heparin induced anti-cancer activity in experimental cancer models* / T. M. Niers, C. P. Klerk, M. DiNisio et al. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2007. — Vol. 61, N 3. — P. 195–207.
81. *PO-33* — Heparin suppresses progression of small cell lung cancer (SCLC) in an orthotopic mouse model / S. Taromi, J. Catusse, D. V. Elverfeldt et al. // *Thromb. Res.* — 2016. — Vol. 140 (Suppl 1):S188.
82. *Mousa S. A.* Anti-cancer properties of low-molecular-weight heparin: preclinical evidence / S. A. Mousa, L. J. Petersen // *Thromb. Haemost.* — 2009. — Vol. 102, N 2. — P. 258–267.
83. *Van Sluis G. L.* A low molecular weight heparin inhibits experimental metastasis in mice independently of the endothelial glycocalyx / G. L. Van Sluis, M. Nieuwdorp, P. W. Kamphuisen // *PLoS One*. — 2010. — Vol. 5, N 6:e11200.

Статья поступила в редакцию 10.07.2019.

I. А. ГРОМАКОВА, П. П. СОРОЧАН, Н. Е. ПРОХАЧ, І. М. ПОНОМАРЬОВ, І. С. ГРОМАКОВА

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

ПЕРІОПЕРАЦІЙНА ТЕРАПІЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Хірургічні втручання в онкології супроводжуються значною кількістю рецидивів раку. Періопераційна терапія служить для усунення факторів, що впливають на післяопераційний рецидив. У даному огляді підсумовані дані результатів періопераційного застосування β -адреноблокаторів, нестероїдних протизапальних препаратів, статинів, ω -3-поліненасичених жирних кислот, антитромботичних препаратів, які розглядаються як потенційні засоби для підвищення післяопераційної безрецидивної виживаності.

Ключові слова: онкологія, періопераційна терапія, β -адреноблокатори, нестероїдні протизапальні препарати, статини, ω -3-поліненасичені жирні кислоти, антитромботичні препарати.

I. GROMAKOVA, P. SOROCHAN, N. PROKHACH, I. PONOMARYOV, I. GROMAKOVA

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

PERIOPERATIVE THERAPY OF CANCER PATIENTS

Surgical interventions in oncology are accompanied by a significant number of cancer recurrences. Perioperative therapy serves to eliminate the factors affecting postoperative relapse. This review summarizes the results of perioperative use of β -blockers, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, statins, ω -3-polyunsaturated fatty acids, antithrombotic drugs, which are considered as potential means to improve postoperative disease-free survival.

Keywords: oncology, perioperative therapy, β -blockers, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, statins, ω -3-polyunsaturated fatty acids, antithrombotic drugs.

Контактная информация:

Громакова Ирина Андреевна
старший научный сотрудник лаборатории радиационной иммунологии
ГУ «ИМР им. С. П. Григорьева НАМН Украины»
ул. Пушкинская, 82, г. Харьков, 61024, Украина