

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение
«Томский научно-исследовательский
институт онкологии»

Founder of the journal:
Tomsk Cancer Research Institute

Издается с мая 2002 г.
Founded in 2002

Индекс по каталогу «Роспечать» – 46827

Адрес редакции:
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru
тел.: (3822) 418089, 513269
факс: (3822) 514097
www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/

Электронная версия журнала
также представлена на сайтах:
www.rosoncweb.ru/journals/sib_oncology/
<http://elibrary.ru/>

Address of the Editorial Office:
5, Kooperativny Str., 634050, Tomsk, Russia
e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru
telephone: +7(3822) 418089, 513269
fax: +7 (3822) 514097
www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/

Редакторы:
В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина
Editors: Sumarokova V.S., Lukina E.S.
Верстка:



Подписано в печать 31.03.2016 г.
Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 13,0; усл. печ. л. 12,1; уч.-изд. л. 14,0.
Тираж 1000 экз. Заказ .

Учебная производственная типография ТГУ,
634050, г. Томск, пр. Ленина, 66.

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Двухмесячный научно-практический журнал

Том 15, № 1 2016

Журнал зарегистрирован 20.03.2003 г. в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Свидетельство № 77-14937

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

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

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

Журнал включен в Реферативный журнал и базы данных ВИНТИ, БД «Российский индекс научного цитирования». Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»
The journal is indexed in the database of RSCI (Russian Science Citation Index), Ulrich's Periodicals Directory

При перепечатке ссылка на «Сибирский
онкологический журнал» обязательна

Главный редактор – Е.Л. Чойнзонов, д.м.н., академик РАН, профессор	Editor-in-chief – E.L. Choynzonov, DSc, Academician of RAS, Professor
Заместители главного редактора – В.Е. Гольдберг, д.м.н., профессор Н.В. Чердынцева, д.б.н., профессор	Deputy Editor-in-chief – V.E. Goldberg, DSc, Professor N.V. Cherdyntseva, DSc, Professor
Отв. секретарь – С.Г. Афанасьев, д.м.н., профессор	Executive secretary – S.G. Afanasyev, DSc, Professor
Члены редколлегии: М.И. Давыдов, академик РАН, д.м.н., профессор Е.Н. Имянитов, д.м.н., профессор Л.А. Коломиец, д.м.н., профессор И.В. Кондакова, д.м.н., профессор С.А. Некрылов, д.и.н., профессор В.А. Новиков, д.м.н. И.Н. Одинцова, д.м.н. В.М. Перельмутер, д.м.н., профессор Е.М. Слонимская, д.м.н., профессор Ж.А. Старцева, д.м.н. С.А. Тузиков, д.м.н., профессор В.В. Удут, д.м.н., член-корр. РАН, профессор И.Г. Фролова, д.м.н., профессор О.В. Черемисина, д.м.н. Е.Р. Черных, д.м.н., член-корр. РАН, профессор С. Айер (Индия) М. Джугашвили (Испания) В. Кесик (Хорватия) Ю. Кжышковска (Германия) Т. Кондо (Япония) Г. Марголин (Швеция) Л. Унгар (Венгрия) М.Б. Фрейдин (Великобритания) Т.-Х. Чунг (Гонконг, Китай) Дж. Ша (США) И.Б. Шчепотин (Украина) А. Ю (Тайвань)	Editorial members: M.I. Davydov, DSc, DSc, Academician of RAS, Professor Ye.N. Imyanitov DSc, Professor L.A. Kolomiets, DSc, Professor I.V. Kodakova, DSc, Professor S.A. Nekrylov, DSc, Professor V.A. Novikov, DSc I.N. Odintsova, DSc V.M. Perelmuter, DSc, Professor E.M. Slonimskaya, DSc, Professor Zh.A. Startseva, DSc S.A. Tuzikov, DSc, Professor V.V. Udut, DSc, Associate Member of RAMS, Professor I.G. Frolova, DSc, Professor O.V. Cheremisina DSc, E.R. Chernykh, DSc, Associate Member of RAMS, Professor S. Iyer (India) M. Dzhugashvili (Spain) V. Kesic (Croatia) Yu. G. Kzhyshkovska (Germany) T. Kondo (Japan) G. Margolin (Sweden) L. Ungar (Hungary) M. Freidin (UK) Cheung Tak-Hong (Hong-Kong, China) J. Shah (USA) I.B. Shchepotin (Ukraine) A.Yu (Taiwan)
Редакционный совет: А.В. Важенин (Челябинск) М.В. Волков (Владивосток) В.В. Дворниченко (Иркутск) Ю.А. Дыхно (Красноярск) П.Д. Каратаев (Якутск) В.Л. Коваленко (Хабаровск) С.А. Коломиец (Кемерово) В.К. Косенок (Омск) А.Ф. Лазарев (Барнаул) С.В. Лесков (Чита) А.А. Модестов (Красноярск) А.П. Перинов (Улан-Удэ) С.В. Сидоров (Новосибирск) С.Н. Тараканов (Магадан)	Editorial committee: A.V. Vazhenin (Chelyabinsk) M.V. Volkov (Vladivostok) V.V. Dvornichenko (Irkutsk) Yu.A. Dykhno (Krasnoyarsk) P.D. Karataev (Yakutsk) V.L. Kovalenko (Khabarovsk) S.A. Kolomiets (Kemerovo) V.K. Kosenok (Omsk) A.F. Lazarev (Barnaul) S.V. Leskov (Chita) A.A. Modestov (Krasnoyarsk) A.P. Perinov (Ulan-Ude) S.V. Sidorov (Novosibirsk) S.N. Tarakanov (Magadan)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Савосина С.И., Усова А.В., Полежаева И.С. Непосредственные результаты радикальных операций в условиях комбинированного лечения рака прямой кишки	5
Карпенко В.Ю., Державин В.А., Щупак М.Ю., Жеравин А.А., Бухаров А.В., Бондарев А.В., Жамгарян Г.С. Ранние результаты реконструкции вертлужной впадины и тазобедренного сустава модульными эндопротезами у больных с опухолевым поражением параацетабулярной области. Мультицентровое исследование	11
Зикирходжаев А.Д., Болотина Л.В., Сухотько А.С. Хирургическое удаление первичной опухоли в составе комплексного лечения у больных раком молочной железы IV стадии	19
Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Кабанов С.Н., Калабанова Е.А. Результаты лечения больных местнораспространенным и метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого препаратом пеметрексед (собственный опыт)	26
Одинцова И.Н., Черемисина О.В., Писарева Л.Ф., Мухамедов М.Р., Чойнзонов Е.Л. Злокачественные новообразования верхних дыхательных путей у населения Томской области	31

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наволокин Н.А., Мудрак Д.А., Полуконова Н.В., Тычина С.А., Корчаков Н.В., Бучарская А.Б., Маслякова Г.Н. Оценка противоопухолевой и антиапоптозной активности экстракта аврана лекарственного (<i>Gratiola officinalis</i> L.) у крыс с перевитой саркомой 45	37
---	----

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Косенко И.А., Литвинова Т.М., Матылевич О.П. Новые возможности хирургического лечения пациенток с первично нерезектабельным раком шейки матки	44
Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Клинико-экономический анализ использования внешних центральных венозных катетеров и имплантируемых венозных порт-систем при лечении детей с онкологическими заболеваниями	49
Азанов А.З., Кошель А.П., Коломиец С.А., Жаркова О.В., Клоков С.С., Вялова К.В. К вопросу выбора тактики лечения при метастатическом колоректальном раке	54

ОБЗОРЫ

Иванцов А.О., Янус Г.А., Суспицын Е.Н., Анисимова Е.Н., Имянитов Е.Н. Молекулярные маркеры чувствительности и резистентности карцином толстой кишки к терапии антагонистами EGFR	59
Барышев В.В., Андреев В.Г., Акки Э.Д., Деинских Н.Ю., Кондрашова Л.М. Солитарные фиброзные опухоли головы и шеи. Обзор проблемы	67

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Рыжкова Д.В., Конради Ю.В., Митрофанова Л.Б., Костеников Н.А. Недифференцированная плеоморфная саркома сердца: возможности совмещенной позитронной эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии для диагностики местного рецидива опухоли и отдаленных метастазов (клиническое наблюдение)	73
Молчанов С.В., Коломиец Л.А., Шпилева О.В., Трухачева Н.Г., Фесик Е.А., Перельмутер В.М. Случай первично-множественных синхронных злокачественных опухолей: аденокарциномы шейки матки и синхронного плоскоклеточного рака яичников	78

ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

Чойнзонов Е.Л., Подвизников С.О., Минкин А.У., Мудунов А.М., Азизян Р.И., Пустынский И.Н., Таболинская Т.Д., Бржезовский В.Ж., Алиева С.Б. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение рака ротоглотки	83
Материалы научно-практической конференции Проблемной комиссии «Опухоли головы и шеи» Научного совета по злокачественным новообразованиям Отделения медицинских наук Российской академии наук и Министерства здравоохранения РФ, посвященной памяти профессора А.И. Пачеса «Актуальные вопросы диагностики и лечения рака ротоглотки» (25 июня 2015 г., г. Архангельск)	88

ЮБИЛЕИ

Профессор Е.Ю. Златник (к 60-летию со дня рождения)	100
Г.А. Кожевников (к 80-летию со дня рождения)	102

НЕКРОЛОГ

Памяти члена-корреспондента РАН, профессора Ф.Л. Киселева	104
---	-----

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

Afanasyev S.G., Startseva Zh.A., Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Savosina S.I., Polezhaeva I.S. Immediate results of radical surgery under conditions of combined modality treatment of rectal cancer	5
Karpenko V.U., Derzhavin V.A., Shchupak M.U., Zheravin A.A., Buharov A.V., Bondarev A.V., Zhamgaryan G.S. Reconstruction with modular endoprosthesis after periacetabular resections in patients with pelvic tumors. Early results. Multicentral report	11
Zikiryahodjaev A.D., Bolotina L.V., Sukhotko A.S. Surgical resection of the primary tumor in combination treatment of patients with stage iv breast cancer	19
Vladimirova L.Yu., Storozhakova A.E., Kabanov S.N., Kalabanova E.A. Results of treatment of patients with locally advanced and metastatic non-squamous cell non-small-cell lung carcinoma with pemetrexed (by own experience)	26
Odintsova I.N., Cheremisina O.V., Pisareva L.F., Mukhamedov M.R., Choinzonov E.L. The incidence of upper respiratory cancer among the population of tomsk region	31

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Navolokin N.A., Mudrak D.A., Polukonova N.V., Tychina S.A., Korchakov N.B., Bucharskaya A.B., Maslyakova G.N. Evaluation of the antitumor and anticachexia activity of gratiola officinalis l. Extract in rats with transplanted sarcoma 45	37
--	----

PRACTICE OF ONCOLOGY

Kosenko I.A., Litvinova T.M., Matylevich O.P. New opportunities for surgical treatment of patients with initially unresectable uterine cervix cancer	44
Rykov M.Yu., Polyakov V.G. Clinical economic analysis of using external central venous catheters and implantable venous port systems to treat pediatric cancer patients	49
.....	54

REVIEWS

Ivantsov A.O., Yanus G.A., Suspitsin E.N., Anisimova E.I., Imyanitov E.N. Molecular markers of sensitivity and resistance of colorectal cancer to anti-egfr therapy	59
Baryshev V.V., Andreev V.G., Akki Je.D., Dvinskih N.Iu., Kondrashova L.M. Solitary fibrous tumors of the head and neck. Review	67

CASE FROM CLINICAL PRACTICE

Ryzhkova D.V., Konradi Y.V., Mitrofanova L.B., Kostenikov N.A. Undifferentiated pleomorphic cardiac sarcoma: the advantages of pet/ct in detection of local recurrence and distant metastases (case report)	73
Molchanov S.V., Kolomiets L.A., Shpileva O.V., Trukhacheva N.G., E.A. Fesik N.G., Perelmutter V.M. A case of multiple primary cancer: synchronous cervical adenocarcinoma and squamous cell ovarian carcinoma	78

CHRONICLE. INFORMATION

Choinzonov E.L., Podvyaznikov S.O., Minkin A.U., Mudunov A.M., Azizyan R.I., Pustynsky I.N., Tabolinovskaya T.D., Brzhezovsky V.Zh., Alieva S.B. Diagnosis and treatment of oropharyngeal cancer. Clinical recommendations	83
Proceedings of the scientific-practical conference of Problem Commission «Head and neck tumors» of the Scientific Council for malignant neoplasms of the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences and the Ministry of Health of the Russian Federation, dedicated to the memory of Professor A.I. Paches «Actual problems of diagnosis and treatment of oropharyngeal cancer» (25 June 2015, Arkhangelsk)	88

ANNIVERSANES

60-th anniversary of Prof. E. Yu. Zlatnik	100
80-th anniversary of G.A. Kozhevnikov	102

NECROLOGES

In memory of Prof. F.L. Kiselyev, Associate Member of RAS	104
---	-----

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ В УСЛОВИЯХ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

С.Г. Афанасьев¹, Ж.А. Старцева¹, А.Ю. Добродеев¹, А.С. Тарасова¹,
С.И. Савосина^{1,2}, А.В. Усова¹, И.С. Полежаева¹

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

ГБУЗ «Кемеровский областной онкологический диспансер», г. Кемерово²

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru¹

Аннотация

Целью исследования является оценка непосредственной эффективности комбинированного лечения рака прямой кишки (РПК) с использованием пролонгированного курса предоперационной ЛТ в условиях радиосенсибилизации капецитабином и локальной гипертермии. **Материал и методы.** Комбинированное лечение получили 25 больных раком прямой кишки, из них II стадия ($T_{3-4}N_0M_0$) была у 3 (12 %), III стадия ($T_{1-4}N_{1-2}M_0$) – у 13 (52 %), IVa стадия ($T_{1-4}N_{0-2}M_1$) – у 9 (36 %) пациентов. В большинстве случаев диагностировано поражение нижеампулярного отдела прямой кишки – 17 (68 %). Больным проводилась предоперационная лучевая терапия (ЛТ) в мультифракционировании: 1,3 Гр × 2 раза в день, 5 дней в неделю до СОД 54 Гр. Одновременно больные принимали капецитабин в дозе 825 мг/м² × 2 раза в сут, 5 дней в неделю и проводилась локальная гипертермия на аппарате Celsius TCS (Германия) по схеме: 3 раза в неделю за 3 ч до сеанса облучения при температуре 42–44°C в течение 45–60 мин, всего 10 сеансов. **Результаты исследования.** Лучевые реакции I–II степени наблюдались у 3 (12 %) больных. При оценке непосредственной эффективности, через 6 нед после завершения ЛТ у 2 (8 %) больных зарегистрирована полная, морфологически подтвержденная регрессия первичной опухоли, у 23 (92 %) – частичная регрессия опухоли. На хирургическом этапе лечения экстирпация прямой кишки выполнена 8 (32 %), сфинктерсохраняющие операции – 15 (68 %) больным. Пациенты с полной регрессией опухоли подлежали динамическому наблюдению. Послеоперационные осложнения развились в 3 (12 %) случаях. Летальных исходов не было. При отдаленном мониторинге, в течение 12–18 мес после окончания лечения, случаев местного рецидива и отдаленных метастазов не зарегистрировано. **Заключение.** Полученные непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения больных РПК II–IVa стадий с использованием курса ЛТ в режиме мультифракционирования в СОД 54 Гр на фоне радиосенсибилизации капецитабином и локальной гипертермии позволяют расценивать разработанную программу как эффективный и безопасный метод лечения. Проведение ЛТ в условиях полирадиосенсибилизации приводит к значительной регрессии опухолевого процесса, что расширяет показания к выполнению сфинктерсохраняющих операций.

Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное лечение, предоперационная химиолучевая терапия, локальная гипертермия.

В настоящее время в России отмечается неуклонный рост заболеваемости раком прямой кишки (РПК), сопровождающийся высоким уровнем смертности [4, 5]. При этом особого внимания заслуживают опухоли, поражающие нижеампулярный отдел прямой кишки, на долю которых приходится до 44,7 % всех случаев РПК [8, 10]. На протяжении длительного периода времени при данной локализации опухолевого процесса «золотым стандартом» лечения являлись сфинктеросохраняющие оперативные вмешательства [6, 11], что в значительной мере ухудшало качество жизни и социальную адаптацию пациентов, даже при полном излечении. Необходимо отметить, что результаты

только хирургического лечения РПК сложно назвать удовлетворительными. Так, при проведении радикальных операций в самостоятельном виде частота местных рецидивов достигает 20–50 %, а 5-летняя общая выживаемость не превышает 45–50 % [2, 6, 15].

На современном этапе развития клинической онкологии основной целью лечения больных РПК является полное выздоровление с сохранением функции управляемой дефекации, в связи с чем в последние годы активно разрабатываются и внедряются комбинированные методы лечения с использованием неoadъювантных режимов лучевой и лекарственной терапии. Чаще всего предпоче-

ние отдается предоперационной лучевой терапии (ЛТ), которая существенно улучшает результаты хирургического лечения [3, 7, 11]. Известно, что использование короткого курса ЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 25 Гр позволяет девитализировать клетки опухоли и тем самым сократить вероятность диссеминации жизнеспособных клеток во время операции, в результате чего снижается частота местных рецидивов и улучшается 5-летняя выживаемость [2, 8, 11]. Вместе с тем несомненным преимуществом пролонгированной предоперационной ЛТ с СОД не менее 40 Гр является уменьшение размеров первичной опухоли, что повышает резектабельность и создает более благоприятные условия для сохранения сфинктерного аппарата прямой кишки [10].

В последние годы с целью усиления повреждающего действия ЛТ на опухоль, а также улучшения непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения РПК достаточно широко используются как химические, так и физические радиомодификаторы [3, 9, 12]. Влияние радиосенсибилизаторов на клеточном уровне представляется следующим образом: усиление кровотока в опухоли и повышение оксигенации пула гипоксических клеток (электронно-акцепторные соединения – метронидазол, локальная гипертермия), аккумуляция клеток в наиболее уязвимых для облучения фазах клеточного цикла (5-фторурацил, капецитабин) и подавление репарации суб- и потенциально летальных постлучевых повреждений (препараты платины). Однако в настоящее время не существует общепризнанных рекомендаций по выбору вида радиомодификатора или их комбинации при проведении предоперационной ЛТ [13, 14]. Кроме того, до конца не решенным остаётся вопрос о выборе способа фракционирования и СОД предоперационной ЛТ, что подтверждает актуальность исследований, направленных на улучшение результатов комбинированного лечения РПК.

Целью исследования является оценка непосредственной эффективности и переносимости комбинированного лечения РПК II–IV стадии с использованием пролонгированного курса предоперационной ЛТ в условиях радиосенсибилизации капецитабином и локальной гипертермии.

Материал и методы

В исследование было включено 25 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом рак прямой кишки II–IV стадии. Исходная стадия заболевания (до начала лечения) определялась по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза и эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) прямой кишки в соответствии с международной классификацией TNM Classification of Malignant Tumours (7th Edition) (2011).

Средний возраст больных составил 58 лет (от 56 до 63 лет), среди них было 16 (64 %) мужчин и

9 (36 %) женщин. По морфологическому строению наиболее часто встречалась аденокарцинома различной степени дифференцировки – 23 (98 %) и значительно реже плоскоклеточный рак – 2 (8 %) наблюдения. По распространенности опухолевого процесса больные были распределены следующим образом: II стадия ($T_{3-4}N_0M_0$) – 3 (12 %), III стадия ($T_{1-4}N_{1-2}M_0$) – 13 (52 %), IVa стадия ($T_{1-4}N_{0-2}M_1$) – 9 (36 %) пациентов. В большинстве случаев диагностировано поражение нижнеампулярного отдела прямой кишки – 17 (68 %). Расстояние от нижнего полюса опухоли до Z-линии прямой кишки колебалось от 0 до 8 см (медиана 1,5 см), а протяженность опухолевого процесса варьировала от 2 до 6 см (медиана – 4 см). По данным комплексного предоперационного обследования вовлеченность мышечных структур анального сфинктера определялась в 6 (24 %) случаях.

У всех больных на первом этапе комбинированного лечения проводилась дистанционная гамма-терапия на аппарате Theratron Equinox 1,25 МэВ (Канада) в режиме мультифракционирования: 1,3 Гр × 2 раза в день, 5 дней в неделю, до СОД 54 Гр. Дозиметрическое планирование осуществлялось с использованием спиральной компьютерной томографии (СКТ) в системе дозиметрического планирования Хю (США). Клинический объем мишени включал первичную опухоль, а также регионарные лимфатические узлы первого порядка.

С целью радиосенсибилизации больные принимали капецитабин в дозе $825 \text{ мг/м}^2 \times 2$ раза в сутки, 5 дней в неделю и проводилась локальная гипертермия на аппарате Celsius TCS (Германия) по схеме: 3 раза в неделю за 3 ч до сеанса облучения при температуре 42–44°C в течение 45–60 мин, всего 10 сеансов.

Оценка эффективности лечения проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ (эндоскопическое исследование, спиральная компьютерная томография, МРТ органов малого таза и ЭУС прямой кишки) через 6 нед после окончания облучения. Лучевые реакции оценивались по шкале RTOG/EORTC (1995). При полной морфологически верифицированной регрессии первичной опухоли больные находились под динамическим наблюдением. При частичной регрессии опухоли через 6–8 нед после окончания химиолучевой терапии больным проводилась радикальная операция. Оперативный этап лечения выполнялся с применением техники тотальной мезоректумэктомии (ТМЕ) с формированием низких брюшно-анальных ручных либо аппаратных анастомозов и наложением преентерных колостом.

Анестезиологическое пособие при выполнении хирургического этапа лечения проводилось с использованием ингаляционного анестетика севофлюрана и грудной эпидуральной анальгезией трехкомпонентной смесью препаратов (наропин, фентанил, адреналин) [1]. В ближайшем послеоперационном периоде проводилось наблюдение за состоянием больных.

перационном периоде (до 3–5 сут, по показаниям, в большинстве случаев – 1–2 дня) аналгезию осуществляли непрерывным, контролируемым пациентом введением в эпидуральное пространство раствора наропина, фентанила и адреналина со скоростью 3–5 мл/час. Инфузия препаратов осуществлялась с помощью эпидуральных одноразовых помп, емкостью 275 мл, фирмы Vogt Medical с болюсным модулем (2 мл/15 мин), работающих по принципу аналгезии, управляемой пациентом. Скорость введения смеси составляла 3–7 мл/час и соответствовала минимально необходимой для достижения эффективной аналгезии, в каждом конкретном случае она подбиралась индивидуально.

Полученные данные обрабатывались с использованием стандартных пакетов программ статистического анализа Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение

Лучевая терапия на фоне радиосенсибилизации капецитабином и локальной гипертермии удовлетворительно переносилась и была завершена у всех больных в запланированном объеме. Общая частота лучевых реакций составила 12 %: со стороны мочеполовой системы в 1 (4 %) случае отмечались явления лучевого цистита, со стороны дистальных отделов желудочно-кишечного тракта в 2 (8 %) случаях развились лучевые ректиты. Необходимо отметить, что все развившиеся острые лучевые реакции были невыраженные, соответствовали I–II степени по шкале RTOG/EORTC, достаточно хорошо купировались назначением симптоматической терапии и не служили поводом для прекращения лечения.

В процессе проведения ЛТ происходила смена клинической симптоматики заболевания. До начала лечения наиболее значимыми симптомами поражения прямой кишки были эпизоды ректального кровотечения (100 %), болевой синдром (90 %) и совокупность симптомов, вызванных хроническим опухолевым стенозом (94 %), – частые ложные позывы к дефекации, метеоризм, частый жидкий стул, сменяющийся запорами. Клинический эффект от ЛТ в СОД 54 Гр на фоне радиосенсибилизации, как правило, сопровождался значимым уменьшением или прекращением клинических симптомов РПК ($p < 0,05$), что объясняется регрессией экзофитного компонента опухоли. Так, после проведенного лечения ректальные кровотечения были полностью купированы (0 %), а частота болевого синдрома и опухолевого стеноза сократилась до 6 и 34 % соответственно.

Через 6 нед после завершения ЛТ на фоне радиосенсибилизации по данным комплексного обследования у 2 (8 %) из 25 больных была зарегистрирована полная регрессия первичной опухоли, подтвержденная морфологическим исследованием. В связи с полученным результатом данным больным хирургическое лечение не проводилось. В настоящее время эти больные находятся

на динамическом наблюдении, более 1 года (14 и 16 мес соответственно) признаков продолженного роста опухоли и отдаленного метастазирования не зафиксировано. Следует отметить, что в обоих случаях больные до начала лечения имели II стадию РПК ($T_3N_0M_0$).

У 23 (92 %) из 25 больных зафиксирована частичная регрессия опухоли более чем на 50 %, что потребовало проведения в дальнейшем хирургического лечения. При анализе динамики показателей распространенности опухолевого процесса было выявлено, что имеется значимое ($p < 0,05$) увеличение расстояния от нижнего полюса опухоли до Z-линии прямой кишки – интервал составил от 2 до 9 см (медиана – 4 см), параллельно с этим отмечено уменьшение протяженности самого опухолевого процесса – интервал от 1 до 3,5 см (медиана – 2,5 см). Кроме того, к моменту окончания курса ЛТ признаки распространения опухоли на анальный сфинктер сохранялись только у 1 (4 %) больного, до начала лечения поражение мышечного жома было зафиксировано у 6 (24 %) больных. Учитывая исходную локализацию и/или распространенность первичной опухоли до начала лечения, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки была показана 18 (72 %) больным. Однако в результате проведения ЛТ в режиме мультифракционирования в СОД 54 Гр на фоне радиосенсибилизации капецитабином и локальной гипертермии распространенность первичной опухоли значительно уменьшалась («downstaging»), вследствие чего практически в 2 раза удалось сократить количество сфинктеросохраняющих операций ($p < 0,05$). Так, после проведенной предоперационной ЛТ экстирпация прямой кишки была выполнена только у 8 (32 %) больных. Следует отметить, что во всех этих случаях до начала ЛТ у больных имелась обширная опухоль нижнеампулярного отдела прямой кишки, из них у 6 больных до начала лечения опухоль распространялась на анальный сфинктер. С другой стороны, возросло количество сфинктеросохраняющих операций (68 %) без ущерба для радикальности: низкая передняя резекция прямой кишки была проведена 13 (52 %) больным, брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением сигмовидной выполнена 2 (8 %) больным и у 2 (8 %) больных объем оперативного вмешательства ограничился трансанальным иссечением остаточной опухоли, объем которой не превышал 1 см и при плановой гистологической проводке операционного материала определялись единичные нежизнеспособные опухолевые клетки в пределах слизистой оболочки прямой кишки.

В процессе выполнения оперативного этапа лечения каких-либо особенностей не отмечено, интраоперационных осложнений, связанных с проведением предоперационной ЛТ на фоне радиосенсибилизации, не наблюдалось. Летальных исходов не было. Послеоперационные осложнения развились у 3 (12 %) больных: хирургические (на-

гноение операционной раны) – у 2 (8 %) больных, урологические (гипотония мочевого пузыря) – у 1 (4 %) больного. Таким образом, проведение пролонгированного курса предоперационной ЛТ на фоне радиосенсибилизации не оказывало негативного влияния на течение репаративных процессов. Развившиеся осложнения были разрешены консервативно и не удлинляли время пребывания больных в стационаре.

При динамическом наблюдении больных РПК, комбинированное лечение которых включало предоперационную ЛТ на фоне радиосенсибилизации и радикальную операцию, в течение 12–18 мес после окончания лечения случаев местного рецидива и отдаленных метастазов выявлено не было. Следует отметить, что у 9 больных с IV стадией РПК в послеоперационном периоде проводились курсы химиотерапии с использованием фторпири-мидинов и препаратов платины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.В., Афанасьев С.Г., Савосина С.И., Фальтин В.В., Гердт Л.В., Стахеева М.Н., Тузиков С.А. Оценка эффективности эпидуральной анестезии при комбинированном и хирургическом лечении рака прямой кишки // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 2. С. 39–45.
2. Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Тарасова А.С., Усова А.В., Самцов Е.Н. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 6. С. 5–12.
3. Барсуков Ю.А., Кузьмичев Д.В., Ткачев С.И., Алиев В.А., Тамразов Р.И., Малихов А.Г., Мамедли З.З., Татаев И.Ш., Власов О.А., Гордеев С.С. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием неoadъювантной термохимиолучевой терапии // Онкологическая колопроктология. 2014. № 3. С. 23–28.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 23, № 3 (85). Прил. 1.
5. Злокачественные новообразования в России в 2014 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. 250 с.
6. Одарюк Т.С., Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А. Хирургия рака прямой кишки. М., 2005. 256 с.
7. Правосудов И.В., Алиев И.И., Шулепов А.В., Крживицкий П.И. Мультидисциплинарный подход к лечению больных раком прямой кишки: оценка клинического и патологического ответа у больных, получавших предоперационную химиолучевую терапию // Онкологическая колопроктология. 2012. № 1. С. 7–11.
8. Черниченко М.А., Сидоров Д.В., Бойко А.В. Лечение рака нижнеампулярного отдела прямой кишки: современное состояние проблемы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015. Т. 4, № 1. С. 84–90.

Таким образом, полученные результаты комбинированного лечения больных РПК II–IVa стадий с использованием курса ЛТ в режиме мультифракционирования в СОД 54 Гр на фоне радиосенсибилизации капецитабином и локальной гипертермии позволяют расценивать разработанную программу как эффективный и безопасный метод лечения. Проведение ЛТ в условиях полирадиосенсибилизации приводит к значительной регрессии опухолевого процесса, что расширяет показания к выполнению сфинктерсохраняющих операций. Разработанный метод лечения отличается удовлетворительной переносимостью и не ухудшает течение хирургического этапа комбинированного лечения. Для окончательной оценки эффективности представленной методики требуется больший набор клинического материала и продолжение исследования.

9. Чойнзенов Е.Л., Старцева Ж.А., Мухамедов М.Р., Спивакова И.О., Черемисина О.В., Грибова О.В., Кульбакин Д.Е., Суркова П.В. Локальная гипертермия в комбинированном лечении рака гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 5. С. 5–9.
10. Юдин А.А., Кохнюк В.Т., Колядич Г.И. Непосредственные результаты комбинированного и комплексного лечения пациентов с низкодифференцированным раком прямой кишки // Онкологическая колопроктология. 2015. Т. 5, № 4. С. 19–23.
11. Folkesson J., Birgesson H., Pahlman L., Cedermarck B., Glimelius B., Gunnarsson U. Swedish rectal cancer trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (24). P. 5644–5650.
12. Maluta S., Romano M., Dall'oglio S., Genna M., Oliani C., Pioli F., Gabbani M., Marciali N., Palazzi M. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemo-radiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum // Int. J. Hyperthermia. 2010. Vol. 26 (2). P. 108–117. doi: 10.3109/02656730903333958.
13. Musters G.D., Buskens C.J., Bemelman W.A., Tanis P.J. Perineal wound healing after abdominoperineal resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis // Dis Colon Rectum. 2014. Vol. 57 (9). P. 1129–1139. doi: 10.1097/DCR.0000000000000182.
14. Schroeder C., Gani C., Lamprecht U., von Weyhern C.H., Weinmann M., Bamberg M., Berger B. Pathological complete response and sphincter-sparing surgery after neoadjuvant radiochemotherapy with regional hyperthermia for locally advanced rectal cancer compared with radiochemotherapy alone // Int. J. Hyperthermia. 2012. Vol. 28 (8). P. 707–714. doi: 10.3109/02656736.2012.722263.
15. Zengel B., Uslu A., Adibelli Z., Yetiş H., Cengiz F., Aykas A., Şimşek C., Akpınar G., Eliyatkin N., Duran A. Adjuvant versus neoadjuvant chemoradiotherapy in distal rectal cancer: Comparison of two decades in a single center // Ulus Cerrahi Derg. 2015. Vol. 31 (4). P. 218–223. doi: 10.5152/UCD.2015.3015.

Поступила 6.11.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9206-3037.

Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделением радиологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-код: 8121-0310.

Добродеев Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5510-4043.

Тарасова Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: anna_tarasova@sibmail.com. SPIN-код: 1554-3063.

Савосина Светлана Игоревна, заочный аспирант отделения анестезиологии и реанимации, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация); врач-ординатор отделения анестезиологии и реанимации, ГБУЗ «Кемеровский областной онкологический диспансер» (г. Кемерово, Российская Федерация). E-mail: sissav@yandex.ru.

Усова Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: afina.tsk@gmail.com. SPIN-код: 3000-6564.

Полежаева Ирина Сергеевна, врач-радиолог отделения радиологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: ispolezhaeva@gmail.com. SPIN-код: 4849-3856.

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

IMMEDIATE RESULTS OF RADICAL SURGERY UNDER CONDITIONS OF COMBINED MODALITY TREATMENT OF RECTAL CANCER

S.G. Afanasyev¹, Zh.A. Startseva¹, A.Yu. Dobrodeev¹, A.S. Tarasova¹,
S.I. Savosina^{1,2}, I.S. Polezhaeva¹

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk¹

Kemerovo Regional Cancer Center, Kemerovo²

5, Kooperativny per., 634009-Tomsk, e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru¹

Abstract

The purpose of the study was to assess the immediate response to combination therapy including prolonged preoperative concurrent chemoradiotherapy with capecitabine as a radiosensitizer and local hyperthermia for patients with rectal cancer. **Materials and methods.** A total of 25 patients received combined modality treatment. The proportions of patients with stages II ($T_{3-4}N_0M_0$), III ($T_{1-4}N_{1-2}M_0$) and IVa ($T_{1-4}N_{0-2}M_1$) were 3 (12 %), 13 (52 %) and 9 (36 %), respectively. The rectal ampulla was diagnosed most frequently (68 %). The patients received preoperative radiation therapy (1.3 Gy twice daily for 5 days per week to a total dose of 54 Gy) concurrently with capecitabine (825 mg/m², twice a day for 5 days a week) and local hyperthermia (3 times a week, 3 hours before irradiation session, at temperatures between 42–44°C, for 45–60 minutes, to a maximum of 10 sessions). **Results.** Grade 1–2 radiation-induced skin reactions were observed in 3 (12 %) patients. By assessing immediate tumor response 6 months after completing radiotherapy, histologically confirmed complete regression was registered in 2 (8%) patients and partial regression in 23 (92%) patients. Rectal extirpation was performed on 8 (32%) patients and sphincter-preserving surgeries on 15 (68%) patients. Patients with complete regression were followed up. Postoperative complications were observed in 3(12%) patients. None of the patients died. No local recurrence and distant metastases were registered at the 12–18 month follow-up. **Conclusion.** Short-and long-term outcomes of combined modality treatment including preoperative concurrent chemoradiotherapy with capecitabine as a radiosensitizer and local hyperthermia indicate that this treatment protocol is effective and safe for patients with stage II–IVa rectal cancer. Concurrent chemoradiotherapy results in a significant tumor regression, thus extending the indications for sphincter-preserving surgery.

Key words: rectal cancer, combined modality treatment, preoperative chemoradiotherapy, local hyperthermia.

REFERENCES

1. Avdeev S.V., Afanasyev S.G., Savosina S.I., Faltin V.V., Gerdt L.V., Stakheeva M.N., Tuzikov S.A. Assessment of the effectiveness of epidural anesthesia in treatment of rectal cancer // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2015. № 2. P. 39–45. [in Russian]
2. Afanasyev S.G., Startseva Zh.A., Tarasova A.S., Usova A.V., Samstov E.N. Results of combined modality treatment including preoperative prolonged chemoradiotherapy for rectal cancer // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2012. № 6. P. 5–12. [in Russian]
3. Barsukov Yu.A., Kuzmichev D.V., Tkachev S.I., Aliev V.A., Tamrazov R.I., Malikhov A.G., Mamedli Z.Z., Tataev I.Sh., Vlasov O.A., Gordeev S.S. Combination neoadjuvant thermochemical therapy in patients with rectal cancer // *Onkologicheskaja koloproktologija*. 2014. № 3. P. 23–28. [in Russian]
4. Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics malignancies in Russia and the CIS in 2009 // *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN*. 2010. Vol. 23, № 3 (85). Suppl. 1. [in Russian]
5. *Malignant neoplasms in Russia in 2014* / Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 250 p. [in Russian]
6. Odarjuk T.S., Vorob'ev G.I., Shelygin Ju.A. Surgery of rectal cancer. M., 2005. 256 p. [in Russian]
7. Pravosudov I.V., Aliyev I.I., Shulepov A.V., Krzhivitsky P.I. Multidisciplinary treatment of rectal cancer: the assessment of clinical and pathologic response for locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy // *Onkologicheskaja koloproktologija*. 2012. № 1. P. 7–11. [in Russian]
8. Chernichenko M.A., Sidorov D.V., Boiko A.V. Treatment for cancer of the lower rectal ampulla. State-of-the-art // *Onkologija. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2015. Vol. 4 (1). P. 84–90. [in Russian]
9. Choyzonov E.L., Startseva Zh.A., Mukhamedov M.R., Spivakova I.O., Cheremisina O.V., Gribova O.V., Kulbakin D.E., Surkova P.V. Local hyperthermia in combined modality treatment of laryngeal and laryngopharyngeal cancer // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 5. P. 5–9. [in Russian]
10. Yudin A.A., Kokhnyuk V.T., Kolyadich G.I. Short-term results of combined and complex treatment of patients with low rectal cancer // *Onkologicheskaja koloproktologija*. 2015. Vol. 5 (4). P. 19–23. [in Russian]
11. Folkessen J., Birgesson H., Pahlman L., Cedermark B., Glimelius B., Gunnarsson U. Swedish rectal cancer trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate // *J. Clin. Oncol*. 2005. Vol. 23 (24). P. 5644–5650.
12. Maluta S., Romano M., Dall'oglio S., Genna M., Oliani C., Pioli F., Gabbani M., Marciali N., Palazzi M. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemo-radiation in locally advanced adenocarcinoma

of middle and lower rectum // *Int. J. Hyperthermia*. 2010. Vol. 26 (2). P. 108–117. doi: 10.3109/02656730903333958.

13. *Musters G.D., Buskens C.J., Bemelman W.A., Tanis P.J.* Perineal wound healing after abdominoperineal resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis // *Dis Colon Rectum*. 2014. Vol. 57 (9). P. 1129–1139. doi: 10.1097/DCR.0000000000000182.

14. *Schroeder C., Gani C., Lamprecht U., von Weyhern C.H., Weinmann M., Bamberg M., Berger B.* Pathological complete response

and sphincter-sparing surgery after neoadjuvant radiochemotherapy with regional hyperthermia for locally advanced rectal cancer compared with radiochemotherapy alone // *Int. J. Hyperthermia*. 2012. Vol. 28 (8). P. 707–714. doi: 10.3109/02656736.2012.722263.

15. *Zengel B., Uslu A., Adibelli Z., Yetiş H., Cengiz F., Aykas A., Şimşek C., Akpınar G., Eliyatkin N., Duran A.* Adjuvant versus neoadjuvant chemoradiotherapy in distal rectal cancer: Comparison of two decades in a single center // *Ulus Cerrahi Derg.* 2015. Vol. 31 (4). P. 218–223. doi: 10.5152/UCD.2015.3015.

ABOUT THE AUTHORS

Afanasyev Sergey Gennadjevich, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9206-3037.

Startseva Zhanna Alexandrovna, MD, DSc, Head of the Radiology Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-code: 8121-0310.

Dobrodeev Alexei Yuryevich, MD, DSc, Senior Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5510-4043.

Tarasova Anna Sergeevna, MD, PhD, Junior Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: anna_tarasova@sibmail.com. SPIN-code: 1554-3063.

Savosina Svetlana Igorevna, post-graduate student, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk); physician assistant, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kemerovo Regional Clinical Oncology Center (Kemerovo, Russia). E-mail: sissav@yandex.ru.

Usova Anna Vladimirovna, MD, PhD, Senior Researcher, Radiology Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: afina.tsk@gmail.com. SPIN-code: 3000-6564.

Polezhaeva Irina Sergeevna, physician assistant, Department of Radiology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: ispolezhaeva@gmail.com. SPIN-code: 4849-3856.

РАННИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕКОНСТРУКЦИИ ВЕРТЛУЖНОЙ ВПАДИНЫ И ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА МОДУЛЬНЫМИ ЭНДОПРОТЕЗАМИ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЕВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПАРААЦЕТАБУЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ. МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.Ю. Карпенко¹, В.А. Державин¹, М.Ю. Щупак², А.А. Жеравин³,
А.В. Бухаров¹, А.В. Бондарев², Г.С. Жамгарян³

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России), г. Москва¹
Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы, Московская область²
Томский НИИ онкологии, г. Томск³
125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, e-mail: Osteosa@yandex.ru¹

Аннотация

Основной целью онкохирургии таза является не только максимально радикальное удаление опухоли, но и обеспечение адекватного функционального результата у больного после операции. При выполнении параацетабулярных резекций наиболее сложной для реконструкции анатомической зоной тазового кольца являются вертлужная впадина и тазобедренный сустав. По мнению ряда авторов, у пациентов с опухолевым поражением параацетабулярной области перспективной является реконструкция вертлужной впадины и тазобедренного сустава модульными эндопротезами на основе конической ножки. В этой работе мы делимся нашим опытом использования этой хирургической техники.

Методы. В период с 2011 по 2015 г. хирургическое лечение в объеме параацетабулярной резекции с реконструкцией вертлужной впадины и тазобедренного сустава модульным эндопротезом было выполнено 23 пациентам. Средний возраст больных составил 44 года (20–64 года). Мужчин – 10 (44 %), женщин – 13 (56 %). Распределение больных в зависимости от гистотипа опухоли: хондросаркома – 12 (52 %); гигантоклеточная опухоль – 4 (17 %); остеосаркома – 2 (8 %). По одному пациенту было с саркомой Юинга, со злокачественной фиброзной гистиоцитомой, синовиальной саркомой кости, солитарным метастазом рака почки и рака желудка. Среди 14 больных с первичными саркомами костей Ib стадия установлена у 8, IIb – у 6 пациентов.

Результаты. В соответствии с классификацией Enneking резекции типа I–II–III были выполнены у 14 (61 %), типа II–III – у 7 (30 %), II–III–IV – у 2 (9 %) пациентов. Средняя продолжительность операции – 320 мин (240–520 мин). Средняя интраоперационная кровопотеря – 5200 мл (1000–20000 мл). По результатам планового морфологического исследования после операции отрицательные края резекции с индексом R0 были у 20 (87 %) больных. У 3 (13 %) пациентов с хондросаркомой G1 был положительный край резекции с индексом R1. Средний период наблюдения – 32 мес (3–48 мес). Прогрессирование заболевания диагностировано у 7 (30 %) пациентов, в сроки от 6 до 18 мес. Функциональный результат после операции оценивали по шкале MSTs. Средний показатель составил 48 % (15–78 %). Послеоперационные осложнения диагностированы у 10 (43 %) пациентов.

Заключение. Применение модульных систем эндопротезирования вертлужной впадины и тазобедренного сустава позволяет расширить показания к сохраняющей хирургии костей таза, во многих случаях достигнуть лучших функциональных результатов в послеоперационном периоде, сократить сроки послеоперационной реабилитации больных.

Ключевые слова: опухоли костей, кости таза, реконструкция, хирургическое лечение.

Первичные злокачественные опухоли костей таза являются редкой онкологической патологией и составляют не более 10 % от всех костных сарком человека [1, 2]. Отличительной особенностью этой нозологии является экспансивный рост опухоли в полость малого таза и окружающие мягкие ткани,

что определяет бессимптомное течение на ранних стадиях заболевания. Значимые клинические проявления возникают при выраженной местной распространенности, сдавлении или вовлечении в опухолевый процесс корешков тазового нервного сплетения, органов малого таза и тазобедренного

сустава. Низкая выявляемость на начальном этапе опухолевого процесса, соседствующее положение в полости малого таза жизненно важных органов и магистральных сосудисто-нервных структур, а также определяющая роль тазового кольца в биомеханике походки человека определяют сложность выполнения органосохраняющих и реконструктивных операций у данной категории больных [3].

До 70-х гг. прошлого века основным методом хирургического лечения больных с местнораспространенными опухолями костей таза была ампутационная хирургия [4, 5, 6, 7]. Количество органосохраняющих хирургических вмешательств было невелико в связи с их высокой травматичностью, выраженной кровопотерей и сложностью проведения реконструкции. Совершенствование хирургической техники, анестезиологического пособия и антибактериальной терапии, внедрение реконструктивной хирургии с использованием металлоимплантов и микрохирургии в онкологию позволили расширить показания для проведения органосохраняющего лечения больных с опухолями тазового кольца [8, 9]. В настоящее время основной целью онкохирургии таза является не только максимально радикальное удаление опухоли, но и обеспечение адекватного функционального результата у больного после операции [8, 10, 11]. Для достижения поставленных задач в современной онкоортопедии разработано и используется достаточное количество разных методик реконструкции костей, формирующих тазовое кольцо.

При выполнении параацетабулярных резекций наиболее сложной для реконструкции анатомической зоной тазового кольца являются вертлужная впадина и тазобедренный сустав [12]. Проведение их реконструкции возможно при помощи алло- и аутографтов, мегаэндопротезов, седловидных эндопротезов, протезов индивидуального изготовления, а также транспозиции бедренной кости с формированием подвздошно-бедренного неартроза [9, 13, 14, 15, 16]. Все используемые методики имеют свои преимущества и недостатки, однако характеризуются высоким риском развития послеоперационных осложнений и относительными функциональными результатами после операции, что не позволяет выделить среди них универсальную технику реконструкции параацетабулярной области [13, 17].

По мнению ряда авторов, у пациентов с опухолевым поражением параацетабулярной области перспективной является реконструкция вертлужной впадины и тазобедренного сустава модульными эндопротезами на основе конической ножки [18, 19, 20]. В этой работе мы хотим осветить наш опыт использования этой хирургической техники.

Материал и методы

В период с 2011 по 2015 г. хирургическое лечение в объеме параацетабулярной резекции

с реконструкцией вертлужной впадины и тазобедренного сустава модульным эндопротезом было выполнено 23 пациентам с местнораспространенным опухолевым поражением костей таза. Средний возраст больных составил 44 года (20–64 года). Мужчин было 10 (44 %), женщин – 13 (56 %). В зависимости от типа морфологического строения опухоли распределение больных было следующим: хондросаркома – 12 (52 %); гигантоклеточная опухоль – 4 (17 %); остеосаркома – 2 (8 %) пациента. По одному пациенту было с саркомой Юинга, со злокачественной фиброзной гистиоцитомой, синовиальной саркомой кости, солитарным метастазом рака почки и рака желудка. В зависимости от распространенности процесса среди 14 больных с первичными саркомами костей Ib стадия установлена у 8, IIb стадия – у 6 пациентов соответственно. У части больных с первичными злокачественными опухолями костей с индексом злокачественности GII–III перед операцией проводили индукционное системное лекарственное лечение в зависимости от морфологического строения опухоли. У всех из них на фоне химиотерапии была достигнута либо положительная динамика, либо стабилизация опухолевого процесса по критериям RECIST 1.1. После оценки степени лечебного патоморфоза по результатам планового морфологического исследования после операции этим больным назначалась консолидирующая химиотерапия. Больным с индексом злокачественности опухоли GI, пациентам с солитарными метастазами и гигантоклеточной опухолью выполнялось только хирургическое лечение, после чего они находились под строгим динамическим наблюдением.

Операцию проводили в положении больного на спине с валиком, подложенным под ягодицу на стороне поражения. Разрез выполняли вдоль крыла подвздошной кости дистально, далее вдоль паховой связки и переходом на внутреннюю поверхность бедра. При распространении опухоли вдоль лонной кости и в область проекции проксимального отдела бедренной кости выполняли дополнительные разрезы к лонному симфизу и латерально к передне-наружной поверхности верхней трети бедра. После рассечения дермы, подкожной клетчатки и фасции мобилизовывали на протяжении паховый канатик или круглую связку матки и отводили в сторону. Волокна наружной косой мышцы живота рассекали электроножом, осуществляли забрюшинный доступ в подвздошную область. Далее пересекали паховую связку, отсекали у места прикрепления к лонной кости прямую мышцу живота с апоневрозом. Такой забрюшинный хирургический доступ обеспечивает адекватную экспозицию подвздошной области и передне-боковой поверхности вертлужной впадины, магистральных подвздошно-бедренных сосудов и бедренного нерва. Брюшной мешок и латеральную стенку мочевого пузыря отводили в сторону. Наружные и внутренние подвздошные

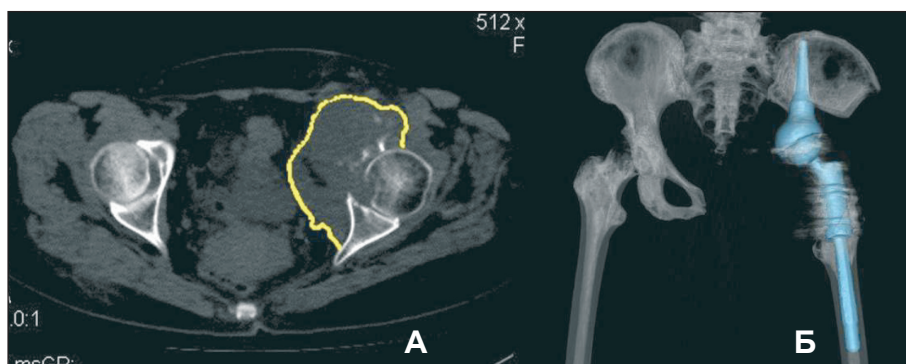


Рис. 1. А – КТ пациентки с местнораспространенной хондросаркомой G1 левой параацетабулярной области; Б – 3D КТ реконструкция после операции. Ножка тазового компонента эндопротеза фиксирована в опил крыла подвздошной кости

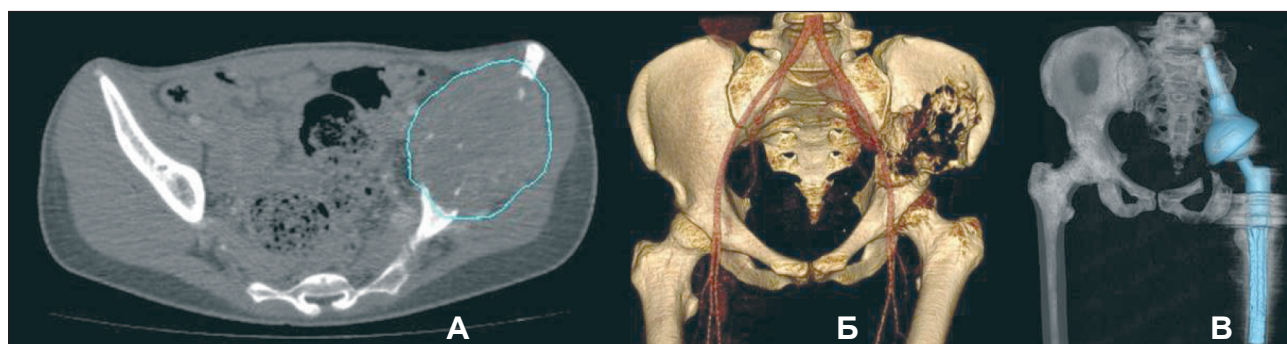


Рис. 2. А, Б – КТ и 3D КТ реконструкция пациентки с синовиальной саркомой подвздошной кости; В – 3D КТ реконструкция после операции. Ножка тазового компонента эндопротеза фиксирована в боковые массы крестца после трансакральной резекции

сосуды мобилизовывали от места деления общей подвздошной артерии и вены до уровня их перехода в бедренные, после чего их вместе с бедренным нервом отводили в сторону. В зависимости от расположения опухоли в ряде случаев внутренние подвздошные сосуды перевязывали и пересекали. При необходимости визуализировали и выделяли мочеточник. На следующем этапе пересекали приводящие мышцы, напрягатель широкой фасции, портняжную и прямую мышцы бедра отсекали у места прикрепления к лонной и подвздошной костям. После определения уровня резекции костей таза выполняли остеотомию ветвей лонной, седалищной костей или симфиза, шейки бедренной и крыла подвздошной кости. При значительном поражении подвздошной кости резекцию выполняли с захватом боковых масс крестца. Техника пересечения костных структур может различаться в зависимости от техники оперирующего хирурга. Остеотомия может быть выполнена осцилляторной пилой или пилой Джигли. После пересечения костных структур пересекали крестцово-остистую и крестцово-бугорные связки, после чего удаляли макропрепарат, пересекая оставшиеся мягкие ткани.

Вторым этапом в толщу опиленной оставшейся части тела и крыла подвздошной кости или в крестец под рентгенологическим контролем по направлению устанавливали коническую ножку металлоим-

планта, к которой при помощи винта фиксировали чашку эндопротеза, выполняющую функцию вертлужной впадины. Типоразмер ножки и метод фиксации (цементная или бесцементная) выбирали соответственно толщине опиленной подвздошной кости и клинической ситуации. Далее выполняли резекцию проксимального отдела бедренной кости с последующей установкой бедренного компонента металлоимпланта. В зависимости от объема резекции бедренной кости возможна установка онкологического или ортопедического эндопротеза. Тазобедренный сустав формировали путем фиксации головки бедренного компонента в чашку. Для скорейшего формирования фиброзной капсулы и минимизации риска вывиха металлоимплант укрывали биосинтетической манжетой, к которой подшивали края резецированных мышц (рис. 1). В случае выполнения трансакральной резекции на уровне крестцово-подвздошного сочленения ножку эндопротеза имплантировали в боковые массы крестца (рис. 2). Завершали операцию выполнением тщательного гемостаза и сшиванием краев резецированных мышц между собой и биосинтетической манжетой, с формированием ложа эндопротеза и оставлением 1–2 дренажей.

В зависимости от количества отделяемого дренажи удаляли на 2–7-е сут после операции. В послеоперационном периоде назначали анти-

Таблица 1

Характеристика пациентов с прогрессированием заболевания после хирургического лечения

Диагноз	Край резекции	Срок прогрессирования, мес	Тип прогрессирования	Состояние на момент исследования
Хондросаркома	R1	18	P + M (легкие)	Ж
Хондросаркома	R0	10	P	Ж
Хондросаркома	R0	16	M (легкие)	У
Синовиальная саркома	R0	6	M (легкие)	У
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	R0	14	M (легкие + кости)	У
Метастаз рака почки	R0	8	M (легкие + кости)	У
Метастаз рака желудка	R0	6	M (печень)	У

Примечание: P – рецидив, M – отдаленные метастазы; Ж – жив, У – умер от прогрессирования заболевания.

бактериальные препараты в течение 5–7 дней. Антикоагулянтную терапию начинали на 1–3-е сут после операции и продолжали 10–15 дней. В зависимости от объема выполненной операции, интраоперационной кровопотери, соматического статуса больного и клинического течения послеоперационного периода активизацию при помощи костылей и фиксирующего ортеза выполняли в сроки от 3 дней до 2 мес.

Результаты

В соответствии с классификацией Enneking [21], резекции типа I–II–III были выполнены у 14 (61 %) пациентов, типа II–III – у 7 (30 %), типа II–III–IV с фиксацией ножки металлоимпланта в крестец – у 2 (9 %) больных. Средняя продолжительность операции составила 320 мин (240–520 мин). Средний показатель интраоперационной кровопотери – 5 200 мл (1 000–20 000 мл). Большинство операций (82 %) проводилось с использованием системы интраоперационного кровесбережения типа CellSaver или OrthoPAT. Трем пациентам перед операцией была выполнена селективная эмболизация артерий, питающих опухоль. По результатам планового морфологического исследования после операции отрицательные края резекции с индексом R0 были у 20 (87 %) прооперированных больных. У 3 (13 %) пациентов с хондросаркомой GI был положительный край резекции с индексом R1. Учитывая морфологическую структуру опухоли, степень злокачественности и расширенный объем выполненной операции, этим больным дополнительное лечение в адъювантном режиме не назначалось, и они были оставлены под строгое динамическое наблюдение.

Средний период наблюдения составил 32 мес (3–48 мес). Прогрессирование заболевания диагностировано у 7 (30 %) пациентов в сроки от 6 до 18 мес (табл. 1). Среди 17 пациентов с первичными злокачественными опухолями костей прогрессирование заболевания диагностировано в 5 (29 %) наблюдениях. Отдаленные метастазы были у 3 (17 %) больных, отдаленные метастазы и рецидив – у 1 (5,5 %) больного. Рецидив опухоли также был диагностирован у одного (5,5 %) пациента.

У больных с солитарным метастазом рака почки и рака желудка прогрессирование заболевания было в виде отдаленного метастазирования.

Всем больным с отдаленными метастазами было назначено системное лекарственное лечение, на фоне проведения которого все пациенты умерли от дальнейшего прогрессирования в сроки от 11 до 22 мес. Больному с рецидивом хондросаркомы GI проведено хирургическое лечение, и на момент проведения исследования он наблюдается без признаков заболевания. У пациента с хондросаркомой GI в процессе динамического наблюдения через 18 мес после операции диагностирован рецидив опухоли, по поводу чего было проведено хирургическое лечение. Далее, через 6 мес выявлены метастазы в легкие. Проведено системное лекарственное лечение, на фоне которого отмечена стабилизация опухолевого процесса, после чего выполнено хирургическое удаление метастазов в обоих легких. На момент проведения исследования нет данных за дальнейшее прогрессирование.

Функциональный результат после операции оценивали по шкале MSTs [22]. Средний показатель составил 48 % (15–78 %).

Послеоперационные осложнения диагностированы у 10 (43 %) пациентов, что потребовало выполнения ревизионных операций у 3 (12 %) больных. Оценку осложнений проводили по классификации, предложенной D. Witte, которая рассматривает общее количество различных типов состоявшихся осложнений, а не количество больных, у которых были диагностированы осложнения.

К первому типу относили «раневые» осложнения, связанные с общим заживлением раны и ее инфицированием. В нашем исследовании количество таких осложнений составило 7 (30 %). Некроз краев послеоперационной раны наблюдался у 3 (13 %), глубокое инфицирование ложа эндопротеза – у 4 (17 %) больных. У трех пациентов с глубоким инфицированием ложа металлоимпланта были выполнены ревизионные операции с удалением эндопротеза в объеме межподвздошно-брюшного вычленения. У одного больного воспалительный процесс был купирован консервативно.

Осложнения, связанные с фиксацией эндопротеза, «механические», такие как перипротезный перелом, нестабильность, вывих бедренного компонента, относили ко второму типу. Вывих головки металлоимпланта был у 3 (12 %) больных. Все вывихи были вправлены «закрыто» без выполнения операции. Нестабильности и перипротезных переломов на момент проведения исследования не выявлено.

Третий тип – «системные» осложнения, связанные с общими нарушениями органов и систем на фоне проведенного хирургического лечения. Такие осложнения в виде тромбоза ветвей легочной артерии с последующим развитием пневмонии были отмечены у 1 (4 %) пациентки.

К четвертому типу относили «общие» осложнения, которые не могли быть включены в перечисленные выше категории. В нашем исследовании подобные осложнения были у 4 (16 %) больных, из них у 3 пациентов – с выраженным лимфостазом нижней конечности со стороны операции, связанным с пересечением и перевязкой бедренной вены во время операции. У 1 больного в раннем послеоперационном периоде отмечено отсутствие движения и чувствительности по ходу иннервации седалищного нерва, несмотря на то, что во время операции этот нерв не был травмирован.

Таким образом, у 10 больных в послеоперационном периоде диагностировано 14 различных осложнений.

Обсуждение

В настоящее время реконструктивное хирургическое лечение пациентов со злокачественными и местнораспространенными опухолями тазового кольца в комбинации с системной лекарственной и лучевой терапией позволяет добиться адекватных онкологических и функциональных результатов после операции. Основной проблемой органосохраняющей тазовой онкохирургии являются частые послеоперационные осложнения, значимая доля которых носит инфекционный характер. Основными факторами, влияющими на частоту их возникновения, являются продолжительность операции, объем интраоперационной кровопотери и удаляемых во время резекции мягких тканей, наличие металлоимпланта [23, 24].

В нашем исследовании инфекционные осложнения диагностированы у 7 (30 %) больных, у 4 (17 %) из которых было глубокое инфицирование ложа эн-

допротеза, что потребовало удаления эндопротеза. Наши результаты коррелируют с данными мировой литературы, согласно которым частота подобных осложнений составляет 21–32 % [8, 25, 26, 27].

Обеспечение адекватного качества жизни и социальной адаптации также является одной из приоритетных задач современной органосохраняющей онкохирургии. Средний показатель функционального результата после операции по шкале MSTS в нашем исследовании составил 48 % (15–70 %). Аналогичный показатель, по данным Y. Kitagawa и J. Jansen, которые оценивали функциональный результат у пациентов с «седловидными» эндопротезами, составил 46–47 % [1, 28]. D. Witte выполнил реконструкцию вертлужной впадины у 40 пациентов с опухолевым поражением параацетабулярной области модульным эндопротезом аналогичной конструкции. Функциональный результат также составил 50 % [18].

В нашем исследовании прогрессирование заболевания после выполнения операции отмечено у 30 % больных в сроки от 6 до 18 мес. По данным различных авторов, общее количество больных с прогрессированием после параацетабулярных резекций с реконструкцией вертлужной впадины металлоимплантами составляет от 24 до 44 % [4, 17, 18, 29, 30].

Заключение

Для реконструкции вертлужной впадины и тазобедренного сустава в тазовой онкохирургии применяют различные системы металлоимплантов; их использование характеризуется достаточно высоким риском развития послеоперационных осложнений, в сравнении с ампутированной хирургией. При этом основную часть осложнений составляют инфекционные процессы. Применение модульных систем эндопротезирования вертлужной впадины и тазобедренного сустава позволяет расширить показания к сохранной хирургии костей таза, во многих случаях добиться лучших функциональных результатов, сократить сроки послеоперационной реабилитации больных.

План лечения каждого больного с опухолевым поражением параацетабулярной области разрабатывается индивидуально. Дальнейшее внедрение этой методики в онкоортопедию позволит систематизировать и оптимизировать общие подходы к лечению данной категории больных для улучшения послеоперационных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jansen J.A., van de Sande M.A.J., Dijkstra P.D.S. Poor Long-term Clinical Results of Saddle Prosthesis After Resection of Periacetabular Tumors // Clin. Orthop. Relat. Res. 2013. Vol. 471 (1). P. 324–331. doi: 10.1007/s11999-012-2631-x.
2. Oskoue S., Monson D., Aboulaia A. Anatomic Basis of Tumor Surgery. 2010. Springer. P. 443–482.
3. O'Connor M.I. Malignant pelvic tumors: limb-sparing resection and reconstruction // Semin. Surg. Oncol. 1997. Vol. 13 (1). P. 49–54.
4. Delepine G., Delepine F., Sokolov T., Delepine N. Hand-modelled composite prostheses after resection of peri-acetabular bone malignancies // Sarcoma. 2003. Vol. 7 (1). P. 19–27. doi: 10.1080/1357714031000114174.
5. Higinbotham N.L., Marcove R.C., Casson P. Hemipelvectomy: A clinical study of 100 cases with five year follow-up on 60 patients // Surgery. 1966. Vol. 59 (5). P. 706–708.
6. Karakousis C.P., Veziridis M.P. Variants of hemipelvectomy // Am. J. Surg. 1983. Vol. 145 (2). P. 273–277.
7. Napalkow P.N. Late Results from Extended Excision of the Ilium // Arch. f. Orthop. 1931. Vol. XXIX. P. 203–209.
8. Guo W., Li D., Tang X., Yang Y., Ji T. Reconstruction with modular hemipelvic prostheses for periacetabular tumor // Clin. Orthop. Relat. Res. 2007. Vol. 461. P. 180–188.
9. Falkinstein Y., Ahlmann E.R., Menendez L.R. Reconstruction of type II pelvic resection with a new peri-acetabular reconstruction endo-

prosthesis // J. Bone Joint Surg. Br. 2008. Vol. 90 (3). P. 371–376. doi: 10.1302/0301-620X.90B3.20144.

10. Grading R., Rech H., Hipp E. Pelvic osteosarcoma. Resection, reconstruction, local control, and survival statistics // Clin. Orthop. Relat. Res. 1991. Vol. 270. P. 149–158.

11. Тепляков В.В., Карпенко В.Ю., Державин В.А., Франк Г.А., Буланов А.А., Бухаров А.В., Мыслевцев И.В., Анурова О.А., Рубцова Н.А., Епифанова С.В., Воробьев Н.В., Сундуй Ю.Ю., Сехина О.В. Реконструктивные операции при лечении пациентов со злокачественными опухолями костей тазового кольца // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012. № 3. С. 16–28.

12. Enneking W.E., Dunham W.K. Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone // J. Bone Joint Surg. Am. 1978. Vol. 60 (6). P. 731–746.

13. Satcher Jr.R.L., O'Donnell R.J., Johnston J.O. Reconstruction of the pelvis after resection of tumors about the acetabulum // Clin. Orthop. Relat. Res. 2003. Vol. 409. P. 209–217.

14. Nagoya S., Masamichi U., Wada T., Yamashita T., Ishii S. Reconstruction and limb salvage using a free vascularised fibular graft for periacetabular malignant bone tumours // J. Bone Joint Surg. Br. 2000. Vol. 82 (8). P. 1121–1124.

15. Zang J., Guo W., Yang Y., Xie L. Reconstruction of the hemipelvis with a modular prosthesis after resection of a primary malignant periacetabular tumour involving the sacroiliac joint // Bone Joint J. 2014. Vol. 96-B (3). P. 399–405. doi: 10.1302/0301-620X.96B3.32387.

16. Gebert C., Wessling M., Hoffmann C., Roedl R., Winkelmann W., Gosheger G., Harges J. Hip Transposition as a Limb Salvage Procedure Following the Resection of Periacetabular Tumors // J. Surg. Oncol. 2011. Vol. 103. P. 269–275.

17. Aljassir F., Beadel G.P., Turcotte R.E., Griffin A.M., Bell R.S., Wunder J.S., Isler M.H. Outcome after pelvic sarcoma resection reconstructed with saddle prosthesis // Clin. Orthop. Relat. Res. 2005. Vol. 438. P. 36–41.

18. Witte D., Bernd L., Bruns J., Gosheger G., Harges J., Hartwig E., Lehner B., Melcher L., Mutschler W., Schulte M., Tunn P.U., Wozniak W., Zahlten-Hinguranage A., Zeifang F. Limb-salvage reconstruction with MUTARS hemipelvic endoprosthesis: A prospective multicenter study // Eur. J. Surg. Oncol. 2009. Vol. 35 (12). P. 1318–1325. doi: 10.1016/j.ejso.2009.04.011.

19. Fisher N.E., Patton J.T., Grimer R.J., Porter D., Jeys L., Tillman R.M., Abudu A., Carter S.R. Ice-cream cone reconstruction of

the pelvis: a new type of pelvic replacement: early results // J. Bone Joint Surg. Br. 2011. Vol. 93 (5). P. 684–688. doi: 10.1302/0301-620X.93B5.25608.

20. De Paolis M., Biazzo A., Romagnoli C., Ali N., Giannini S., Donati D.M. The Use of Iliac Stem Prosthesis for Acetabular Defects following Resections for Periacetabular Tumors // Scientific World J. 2013. 2013: 717031, doi: 10.1155/2013/717031.

21. Enneking W.F. The anatomic considerations in tumor surgery: pelvis. In: Enneking W.F., editor. Musculoskeletal Tumor Surgery. Vol. 2. New York: Churchill Livingstone, 1983. P. 483–529.

22. Enneking W.F., Dunham W., Gebhardt M.C., Malawer M., Pritchard D.J. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system // Clin. Orthop. Relat. Res. 1993. Vol. 286. P. 241–246.

23. Ozaki T., Hillmann A., Bettin D., Wuisman P., Winkelmann W. High complication rates with pelvic allografts. Experience of 22 sarcoma resections // Acta Orthop. Scand. 1996. Vol. 67 (4). P. 333–338.

24. Davis A.M., Bell R.S., Badley E.M., Yoshida K., Williams K. Evaluating functional outcome in patients with lower extremity sarcoma // Clin. Orthop. 1999. Vol. 358. P. 90–100.

25. Windhager R., Karner J., Kutschera H.P., Polterauer P., Salzer-Kuntschik M., Kotz R. Limb salvage in periacetabular sarcomas: review of 21 consecutive cases // Clin. Orthop. Relat. Res. 1996. Vol. 331. P. 265–276.

26. Muller P.E., Durr H.R., Wegener B., Pellengahr C., Refior H.J., Jansson V. Internal hemipelvectomy and reconstruction with a megaprosthesis // Int. Orthop. 2002. Vol. 26 (2). P. 76–79.

27. Dai K.R., Yan M.N., Zhu Z.A., Sun Y.H. Computer-aided custom-made hemipelvic prosthesis used in extensive pelvic lesions // J. Arthroplasty. 2007. Vol. 22 (7). P. 981–986.

28. Kitagawa Y., Ek E.T., Choong P.F. Pelvic reconstruction using saddle prosthesis following limb salvage operation for periacetabular tumour // J. Orthop. Surg. (Hong Kong). 2006. Vol. 14 (2). P. 155–162.

29. Guo W., Li D., Tang X., Ji T. Surgical Treatment of Pelvic Chondrosarcoma Involving Periacetabulum // J. Surg. Oncol. 2010. Vol. 101 (2). P. 160–165. doi: 10.1002/jso.21442.

30. Falkenstein Y., Ahlmann E.R., Menendez L.R. Reconstruction of type II pelvic resection with a new peri-acetabular reconstruction endoprosthesis // J. Bone Joint Surg. 2008. Vol. 90 (3). P. 371–376. doi: 10.1302/0301-620X.90B3.20144.

Поступила 23.06.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Карпенко Вадим Юрьевич, кандидат медицинских наук, руководитель группы опухолей костей и мягких тканей отдела хирургического лечения опухолей центральной нервной и костно-мышечной систем, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: doctor-kv@yandex.ru. SPIN-код: 1360-8298

Державин Виталий Андреевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник группы опухолей костей и мягких тканей отдела хирургического лечения опухолей центральной нервной и костно-мышечной систем, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: Osteosa@yandex.ru. SPIN-код: 1811-2737

Щупак Михаил Юрьевич, заведующий отделением опухолей опорно-двигательного аппарата, Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: schupak@mail.ru. SPIN-код: 4574-8592

Жеравин Александр Александрович, кандидат медицинских наук, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: zheravin2010@yandex.ru. SPIN-код: 2858-7175.

Бухаров Артем Викторович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы опухолей костей и мягких тканей, отдел хирургического лечения опухолей центральной нервной и костно-мышечной систем, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: artembuharov@mail.ru. SPIN-код: 8349-0930

Бондарев Александр Викторович, врач отделения опухолей опорно-двигательного аппарата, Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: sasha.b@list.ru.

Жамгарян Геворк Самвелович, кандидат медицинских наук, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1347-2333.

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

RECONSTRUCTION WITH MODULAR ENDOPROSTHESIS AFTER PERIACETABULAR RESECTIONS IN PATIENTS WITH PELVIC TUMORS. EARLY RESULTS. MULTICENTRAL REPORT

V.U. Karpenko¹, V.A. Derzhavin¹, M.U. Shchupak², A.A. Zheravin³,
A.V. Buharov¹, A.V. Bondarev², G.S. Zhamgaryan³

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (P. Hertsen MORI), Moscow¹

Moscow oncological Hospital №62, Moscow²

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk³

3, 2-nd Botkinsky proezd, 125284-Moscow, Russia, e-mail: Osteosa@yandex.ru¹

Abstract

Background. Currently, the major purpose for pelvic surgery is to conduct a locoregional radical procedure while preserving a good quality of life. When performing periacetabular resections, the acetabulum and the hip joint are the most difficult areas to reconstruct. According to some authors, the acetabulum and hip joint reconstruction with modular endoprostheses for patients with periacetabular tumors would lead to better clinical outcomes. The paper presents our experience using this surgical technique.

Methods. Between 2011 and 2015, a total of 23 patients underwent periacetabular resection with the acetabulum and hip joint reconstruction using a modular endoprosthesis. There were 10 (44 %) male and 13 (56 %) female patients aged from 20 to 64 years with a median of 44 years. The histological types were as follows: 12 (52 %) chondrosarcomas, 4 (17 %) giant-cell tumors, 2 (8 %) osteosarcomas and 1 Ewing's sarcoma, 1 malignant fibrous histiocytoma, 1 synovial bone sarcoma, 1 solitary metastasis from renal cell and gastric carcinomas. Stage Ib bone sarcoma was diagnosed in 8 patients and stage IIb in 6 patients.

Results. In accordance with Enneking classification, type I-II-III resections were performed in 14 (61 %) patients and type II-III-IV resections in 7 (30 %) patients. The median duration of surgery was 320 min (240–520 minutes). The median intraoperative blood loss was 5 200 ml (1 000–20 000 ml). Negative resection margins (R0) were achieved in 20 (87 %) patients. Positive resection margin (R1) was observed in 3 (13 %) patients with G-I chondrosarcoma. The median follow-up was 32 months (3–48 months). Disease progression was diagnosed in 7 (30 %) patients at a follow-up from 6 to 18 months. The functional outcome after surgery was assessed according to the MSTs score, with the median value of 48% (15–78 %). Postoperative complications were diagnosed in 10 (43 %) patients.

Conclusion: The use of the modular acetabulum and hip joint replacement systems allows one to achieve favorable functional outcome in the postoperative period and to reduce the time of postoperative rehabilitation.

Key words: bone tumors, pelvic bones, reconstruction, surgical treatment.

REFERENCES

1. Jansen J.A., van de Sande M.A.J., Dijkstra P.D.S. Poor Long-term Clinical Results of Saddle Prosthesis After Resection of Periacetabular Tumors // Clin. Orthop. Relat. Res. 2013. Vol. 471 (1). P. 324–331. doi: 10.1007/s11999-012-2631-x.
2. Oskoui S., Monson D., Aboulaia A. Anatomic Basis of Tumor Surgery. 2010. Springer. P. 443–482.
3. O'Connor M.I. Malignant pelvic tumors: limb-sparing resection and reconstruction // Semin. Surg. Oncol. 1997. Vol. 13 (1). P. 49–54.
4. Delepine G., Delepine F., Sokolov T., Delepine N. Hand-modelled composite prostheses after resection of peri-acetabular bone malignancies // Sarcoma. 2003. Vol. 7 (1). P. 19–27. doi: 10.1080/1357714031000114174.
5. Higinbotham N.L., Marcove R.C., Casson P. Hemipelvectomy: A clinical study of 100 cases with five year follow-up on 60 patients // Surgery. 1966. Vol. 59 (5). P. 706–708.
6. Karakousis C.P., Veziridis M.P. Variants of hemipelvectomy // Am. J. Surg. 1983. Vol. 145 (2). P. 273–277.
7. Napalkow P.N. Late Results from Extended Excision of the Ilium // Arch. f. Orthop. 1931. Vol. XXIX. P. 203–209.
8. Guo W., Li D., Tang X., Yang Y., Ji T. Reconstruction with modular hemipelvic prostheses for periacetabular tumor // Clin. Orthop. Relat. Res. 2007. Vol. 461. P. 180–188.
9. Falkenstein Y., Ahlmann E.R., Menendez L.R. Reconstruction of type II pelvic resection with a new peri-acetabular reconstruction endoprosthesis // J. Bone Joint Surg. Br. 2008. Vol. 90 (3). P. 371–376. doi: 10.1302/0301-620X.90B3.20144.
10. Grading R., Rech H., Hipp E. Pelvic osteosarcoma. Resection, reconstruction, local control, and survival statistics // Clin. Orthop. Relat. Res. 1991. Vol. 270. P. 149–158.
11. Teplyakov V.V., Karpenko V.Yu., Derzhavin V.A., Frank G.A., Buharov A.A., Buharov A.V., Mysletsov I.V., Anurova O.A., Rubtsova N.A., Epifanova S.V., Vorobyev N.V., Sundui Yu.Yu., Sekhina O.V. Reconstructive surgery for patients with malignant bone tumors of the pelvic ring // Bone and soft tissue sarcomas and skin tumors. 2012. № 3. P. 16–28. [in Russian]
12. Enneking W.E., Dunham W.K. Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone // J. Bone Joint Surg. Am. 1978. Vol. 60 (6). P. 731–746.
13. Satcher Jr.R.L., O'Donnell R.J., Johnston J.O. Reconstruction of the pelvis after resection of tumors about the acetabulum // Clin. Orthop. Relat. Res. 2003. Vol. 409. P. 209–217.
14. Nagoya S., Masamichi U., Wada T., Yamashita T., Ishii S. Reconstruction and limb salvage using a free vascularised fibular graft for periacetabular malignant bone tumours // J. Bone Joint Surg. Br. 2000. Vol. 82 (8). P. 1121–1124.
15. Zang J., Guo W., Yang Y., Xie L. Reconstruction of the hemipelvis with a modular prosthesis after resection of a primary malignant periacetabular tumour involving the sacroiliac joint // Bone Joint J. 2014. Vol. 96-B (3). P. 399–405. doi: 10.1302/0301-620X.96B3.32387.
16. Gebert C., Wessling M., Hoffmann C., Roedl R., Winkelmann W., Gosheger G., Hardes J. Hip Transposition as a Limb Salvage Procedure Following the Resection of Periacetabular Tumors // J. Surg. Oncol. 2011. Vol. 103. P. 269–275.

17. Aljassir F., Beadel G.P., Turcotte R.E., Griffin A.M., Bell R.S., Wunder J.S., Isler M.H. Outcome after pelvic sarcoma resection reconstructed with saddle prosthesis // Clin. Orthop. Relat. Res. 2005. Vol. 438. P. 36–41.
18. Witte D., Bernd L., Bruns J., Gosheger G., Harges J., Hartwig E., Lehner B., Melcher I., Mutschler W., Schulte M., Tunn P.U., Wozniak W., Zahlen-Hinguranage A., Zeifang F. Limb-salvage reconstruction with MUTARS hemipelvic endoprosthesis: A prospective multicenter study // Eur. J. Surg. Oncol. 2009. Vol. 35 (12). P. 1318–1325. doi: 10.1016/j.ejso.2009.04.011.
19. Fisher N.E., Patton J.T., Grimer R.J., Porter D., Jeys L., Tillman R.M., Abudu A., Carter S.R. Ice-cream cone reconstruction of the pelvis: a new type of pelvic replacement: early results // J. Bone Joint Surg. Br. 2011. Vol. 93 (5). P. 684–688. doi: 10.1302/0301-620X.93B5.25608.
20. De Paolis M., Biazzo A., Romagnoli C., Ali N., Giannini S., Donati D.M. The Use of Iliac Stem Prosthesis for Acetabular Defects following Resections for Periacetabular Tumors // Scientific World J. 2013. 2013: 717031, doi: 10.1155/2013/717031.
21. Enneking W.F. The anatomic considerations in tumor surgery: pelvis. In: Enneking W.F. editor. Musculoskeletal Tumor Surgery. Vol. 2. New York: Churchill Livingstone, 1983. P. 483–529.
22. Enneking W.F., Dunham W., Gebhardt M.C., Malawer M., Pritchard D.J. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system // Clin. Orthop. Relat. Res. 1993. Vol. 286. P. 241–246.
23. Ozaki T., Hillmann A., Bettin D., Wuisman P., Winkelmann W. High complication rates with pelvic allografts. Experience of 22 sarcoma resections // Acta Orthop. Scand. 1996. Vol. 67 (4). P. 333–338.
24. Davis A.M., Bell R.S., Badley E.M., Yoshida K., Williams K. Evaluating functional outcome in patients with lower extremity sarcoma // Clin. Orthop. 1999. Vol. 358. P. 90–100.
25. Windhager R., Karner J., Kutschera H.P., Polterauer P., Salzer-Kuntschik M., Kotz R. Limb salvage in periacetabular sarcomas: review of 21 consecutive cases // Clin. Orthop. Relat. Res. 1996. Vol. 331. P. 265–276.
26. Muller P.E., Durr H.R., Wegener B., Pellengahr C., Refior H.J., Jansson V. Internal hemipelvectomy and reconstruction with a megaprosthesis // Int. Orthop. 2002. Vol. 26 (2). P. 76–79.
27. Dai K.R., Yan M.N., Zhu Z.A., Sun Y.H. Computer-aided custom-made hemipelvic prosthesis used in extensive pelvic lesions // J. Arthroplasty. 2007. Vol. 22 (7). P. 981–986.
28. Kitagawa Y., Ek E.T., Choong P.F. Pelvic reconstruction using saddle prosthesis following limb salvage operation for periacetabular tumour // J. Orthop. Surg. (Hong Kong). 2006. Vol. 14 (2). P. 155–162.
29. Guo W., Li D., Tang X., Ji T. Surgical Treatment of Pelvic Chondrosarcoma Involving Periacetabulum // J. Surg. Oncol. 2010. Vol. 101 (2). P. 160–165. doi: 10.1002/jso.21442.
30. Falkinstein Y., Ahlmann E.R., Menendez L.R. Reconstruction of type II pelvic resection with a new peri-acetabular reconstruction endoprosthesis // J. Bone Joint Surg. 2008. Vol. 90 (3). P. 371–376. doi: 10.1302/0301-620X.90B3.20144.

ABOUT THE AUTHORS

Karpenko Vadim Yuryevich, MD, PhD, Head of the Group of Bone and Soft Tissue Tumors, Department of Surgical Treatment for Tumors of the Central Nervous and Musculoskeletal System, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology. Moscow. Russia. E-mail: doctor-kv@yandex.ru. SPIN-code: 1360-8298. Ha Oncology (Moscow), Russia.

Derzhavin Vitaly Andreevich, MD, PhD, Scientific Associate, Department of Surgical Treatment for Tumors of the Central Nervous and Musculoskeletal System, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology. Moscow. Russia. E-mail: Osteosa@yandex.ru. SPIN-code: 1811-2737.

Shhupak Mihail Jur'evich, Head of the Department of tumors of the musculoskeletal system, the Moscow City Oncology Hospital № 62 of Moscow City Health Department. Russia. E-mail: schupak@mail.ru. SPIN-code: 4574-8592. Ha Department (Moscow), Russia.

Zheravin Alexandr Alexandrovich, MD, PhD, Tomsk Cancer Research Institute. Tomsk. Russia. E-mail: zheravin2010@yandex.ru. SPIN-code: 2858-7175.

Bukharov Artem Viktorovich, MD, PhD, Senior Researcher, of the Group of Bone and Soft Tissue Tumors, Department of Surgical Treatment for Tumors of the Central Nervous and Musculoskeletal System, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology. Moscow. Russia. E-mail: artembukharov@mail.ru. SPIN-code: 8349-0930.

Bondarev Aleksandr Viktorovich, doctor in the department of tumors of the musculoskeletal system, the Moscow City Oncology Hospital № 62 of Moscow City Health Department E-mail: sasha.b@list.ru.

Zhamgaryan Gevorg Samvelovich, MD, PhD, Tomsk Cancer Research Institute. Tomsk. Russia. E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 1347-2333.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ УДАЛЕНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ IV СТАДИИ

А.Д. Зикирходжаев, Л.В. Болотина, А.С. Сухотько

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Москва
125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, e-mail: syxotya26@yandex.ru

Аннотация

Статья посвящена основным методам комплексного лечения генерализованного рака молочной железы. Во введении представлен анализ международных исследований, посвященных эффективности хирургического этапа комплексного лечения больных раком молочной железы IV стадии. Рассмотрена роль современной лекарственной терапии как фактора, увеличивающего общую выживаемость. В исследование включено 196 больных, получивших лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2000 по 2012 г. Первую группу составили 124 больных диссеминированным раком молочной железы, которым выполнялось хирургическое вмешательство на этапах комплексного лечения, во вторую группу были включены 72 пациентки, получавшие консервативное лечение. Изучены факторы, влияющие на прогноз и качество жизни больных генерализованным раком молочной железы: гормоночувствительность опухоли, гиперэкспрессия Her2/neu, состояние репродуктивной функции (возраст, наличие менопаузы).

Ключевые слова: диссеминированный рак молочной железы, комплексное лечение, паллиативная мастэктомия, факторы прогноза.

Рак молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день занимает лидирующее место среди злокачественных заболеваний у женщин во всем мире и составляет одну из наиболее важных медицинских и социально-экономических проблем. В России средний уровень заболеваемости РМЖ регистрируется на значении 45,75 на 100 тыс. женщин, что составляет 19,7 % от всех случаев злокачественных опухолей. Следует отметить, что наблюдается высокий удельный вес больных с поздними стадиями заболевания (III–IV), который приближается к 40 % из числа взятых под наблюдение с впервые в жизни установленным диагнозом. При этом удельный вес РМЖ IV стадии не имеет тенденции к снижению и на протяжении многих лет сохраняется на уровне 10 % [1].

Больные РМЖ IV стадии представляют неоднородную клиническую группу. У одних болезнь быстро прогрессирует, поражая жизненно важные органы, что приводит к смерти через несколько месяцев после возникновения метастазов. У других наблюдается медленное прогрессирование, при этом некоторые пациентки живут без проведения специального лечения более 10 лет. В большинстве случаев больные обращаются за медицинской помощью лишь при появлении вторичных симптомов основного заболевания. Отдаленные гематогенные метастазы чаще всего встречаются в костях, которые в 70–80 % случаев проявляются возникновением патологического перелома, а также легких и плевры, печени, головном мозге [2–4].

Проблема лечения диссеминированного РМЖ (ДРМЖ) приобретает в сложившейся ситуации особую актуальность, так как не существует единого стандарта лечения. В большинстве случаев оно носит паллиативный характер, поэтому основная задача заключается в максимальном продлении жизни и улучшении ее качества [5–7]. При планировании специальной терапии больных ДРМЖ приоритетом остается системное лечение (химиотерапия, гормонотерапия, в определенных случаях применение таргетных препаратов) [8–10], которое может быть дополнено локальными методами. В течение длительного времени существовало мнение, что хирургическое вмешательство при ДРМЖ не только не повышает общую выживаемость в связи с наличием отдаленных метастазов, а, наоборот, может стимулировать прогрессирование заболевания [11, 12]. Поэтому хирургическое лечение больных применяют только для предотвращения и/или устранения местных осложнений (изъязвление, распад опухоли, кровотечение) [13, 14].

Однако результаты многих ретроспективных исследований свидетельствуют об обоснованности хирургического удаления первичного очага в составе комплексного лечения этой категории больных [15–22]. Анализ мировой литературы демонстрирует возрастающий интерес к проблеме лечения больных РМЖ IV стадии. Это связано с накоплением клинических наблюдений и экспериментальных данных об особенностях возникновения и течения различных форм дис-

семинарированного рака молочной железы [23–28]. Отсутствие единого подхода к выбору лечебной тактики диссеминированного рака молочной железы диктует необходимость научного исследования для ответа на многие нерешенные вопросы.

Материал и методы

В исследование включены результаты обследования и лечения 196 больных с впервые диагностированным раком молочной железы IV стадии, госпитализированных в МНИОИ им. П.А. Герцена в период с января 2000 г. по декабрь 2012 г. Диагноз устанавливали согласно Международной классификации TNM (7-е издание, 2011): любое T, любое N и M₁ – наличие отдаленных метастазов. Для оценки эффективности хирургического удаления первичной опухоли при раке молочной железы IV стадии все больные были разделены на две группы:

- в первую группу были включены 124 пациентки, которым выполнялось оперативное вмешательство в составе комплексного лечения;
- во вторую (контрольную) группу вошли 72 больные, которым проводилась системная противоопухолевая терапия.

Возраст больных варьировал от 29 до 80 лет, в среднем – 56,5 года. Значимых различий в обеих группах в зависимости от возраста пациенток и менструальной функции не выявлено ($p > 0,05$). По менструальной функции больные распределились следующим образом: у 69 (35,2 %) менструальная функция была сохранена, у 127 (64,8 %) имела менопаузу.

Больные также были поделены в зависимости от биологических характеристик опухоли, локализации метастазов и их количества, ответа опухоли на первичное лечение. Наиболее часто диагностировался инвазивный протоковый рак – 77 %, гораздо реже инвазивный дольковый рак – 6,6 %, комбинированные формы протокового и долькового рака – 3,1 %. Согласно данным иммуногистохимического исследования у оперированных больных чаще встречался положительный рецепторный (РЭ/РП+) и отрицательный Her2/neu статус ($p < 0,05$). Молекулярный подтип опухоли удалось оценить у 85 (43,4 %) пациенток. В обеих группах значительно преобладали больные с трижды негативным подтипом опухоли.

В зависимости от вида отдаленного метастазирования пациентки были поделены на 4 подгруппы. Изолированные метастазы в кости выявлены у 59 (30,1 %) больных, метастазы в легкие – у 43 (21,9 %), метастазы в печень – у 39 (19,9 %). У 55 (28,1 %) пациенток отмечалось сочетание различных вариантов отдаленного метастазирования.

Для определения величины ответа опухоли на лечение в работе использованы критерии эффективности терапии солидных опухолей по шкале RECIST. Под объективным лечебным эффектом подразумевается полный или частичный регресс

опухоли, а также стабилизация опухолевого процесса более 6 мес. Для анализа общей выживаемости больных учитывали прошедшее время в месяцах с момента установления диагноза (начало наблюдения) до наступления смерти (критическое событие) в результате прогрессирования РМЖ. Пациенты, которые погибли от других причин, были цензурированы в момент смерти. Сроки наблюдений составили от 8 до 144 мес (медиана – 34 мес). Общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость рассчитана по методу Kaplan – Meier для всех больных. Для сравнения общей выживаемости использовался критерий log-rank.

Результаты и обсуждение

При анализе отдаленных результатов, в зависимости от выполненного хирургического вмешательства, общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость в группе оперированных пациенток составила 97,3, 51,3 и 34,1 % соответственно. Медиана выживаемости – 42 мес. Отмечено достоверное увеличение общей выживаемости в группе пациентов с хирургическим этапом лечения ($p = 0,00002$), тогда как в группе неоперированных больных 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 89,5, 39,7 и 15,1 % соответственно. Медиана выживаемости – 31 мес.

Одной из главных задач исследования явилось определение места удаления первичной опухоли. В основной группе ($n = 124$) оперативное лечение на первом этапе выполнено у 27 (21,8 %) пациенток, при этом показатели 1-, 3- и 5-летней общей выживаемости составили 83,4, 32,7 и 10,9 % соответственно, медиана выживаемости – 32 мес. В 97 (78,2 %) случаях на первом этапе комплексного лечения проводилась системная терапия. Предоперационное системное лечение включало проведение паллиативных курсов химиотерапии, которое впоследствии приводило к положительной динамике и повышению резектабельности первичной опухоли. Это явилось показанием к выполнению операции с целью дополнительной редукции опухолевого процесса. В итоге, уровень 1-, 3- и 5-летней общей выживаемости у пациенток данной подгруппы равнялся 98,8, 59,3 и 37,9 % соответственно. Медиана выживаемости – 44 мес. Таким образом, можно утверждать, что общая выживаемость значимо выше в группе пациенток, получивших на первом этапе лечения эффективную лекарственную терапию с последующим удалением первичной опухоли ($p = 0,02$ log-rank).

Нами проанализированы результаты лечения больных в зависимости от объема хирургического вмешательства. В основной группе пациентки были поделены на 2 подгруппы. В первую подгруппу ($n = 115$) вошли больные, которым, помимо удаления первичной опухоли, выполнялась трехуровневая лимфодиссекция, во вторую подгруппу ($n = 9$) включены больные, которым выполнена простая мастэктомия без лимфодиссекции. Медиана продолжительности жизни составила 39 и 17 мес

соответственно. Однако значимых различий не выявлено ($p=0,9$ log-rank), что, возможно, связано с небольшой выборкой больных во второй подгруппе. Тем не менее мы считаем, что этот фактор имеет важное прогностическое значение и требует более тщательного изучения на большем числе клинических наблюдений.

Проведенный анализ показал, что статистически значимым фактором, влияющим на показатели общей выживаемости при генерализованном РМЖ, является иммуногистохимический подтип опухоли. Так, при анализе отдаленных результатов, в зависимости от рецепторного статуса опухоли, значения 1-, 3- и 5-летней выживаемости в группе оперированных пациенток с люминальным подтипом равнялись 97,7, 54,1 и 32,6 % соответственно и были значительно выше, чем в группе с РЭ/РП-, у которых аналогичные показатели составили 91,5, 30,2 и 23,3 % соответственно ($p=0,02$). Значимое увеличение общей продолжительности жизни также наблюдалось у неоперированных больных с РЭ/РП+ в отличие от пациенток с нелюминальным подтипом РМЖ. Медиана продолжительности жизни в подгруппах составила 36,5 и 27,6 мес соответственно ($p<0,05$).

При анализе отдаленных результатов в зависимости от Her-2/neu статуса опухоли в группе оперированных пациенток были получены следующие результаты: общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость при Her-2/neu-негативном статусе составила 98,3, 50,3 и 39,4 % соответственно, в то время как при опухолях с Her-2/neu-позитивным статусом аналогичные показатели зарегистрированы на уровне 92,2, 38,2 и 0 % ($p<0,05$). Однако анализ общей продолжительности жизни в зависимости от Her-2/neu статуса в группе неоперированных пациенток не выявил значимых различий ($p=0,4$). Медиана продолжительности жизни составила 21,2 и 17 мес соответственно. Возможно, это связано с тем, что пациентки получали таргетную терапию трастузумабом, что существенно улучшило онкологические результаты, несмотря на прогностически неблагоприятный подтип опухоли.

На наш взгляд, отдаленные результаты удаления первичной опухоли при РМЖ IV стадии значительно отличаются в зависимости от локализации отдаленных метастазов. Поэтому мы сочли целесообразным изучить общую выживаемость отдельно в каждой подгруппе больных. Среди всех пациенток, включенных в исследование, общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость больных с метастазами в костях составила 98,3, 49,5 и 26,7 % соответственно, а медиана продолжительности жизни – 35 мес (рис. 1). Лучшие отдаленные результаты получены при солитарных или единичных метастазах по сравнению со множественными (5-летняя выживаемость – 41,1 и 24,6 % соответственно).

У больных обеих подгрупп с метастазами в легкие общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость была

равна 97,5, 47,2 и 14,9 % соответственно, медиана жизни – 31 мес. В нашем исследовании при метастатическом поражении легких также отмечена тенденция к увеличению выживаемости больных, которым одним из этапов комплексного лечения выполнялось удаление первичного очага. В этом случае общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 98,2, 51,1 и 17,9 % соответственно (рис. 2). Медиана жизни – 34 мес. У неоперированных больных с этой локализацией метастазов общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость – 92,3, 15,3 и 0 % соответственно, медиана жизни – 24 мес. Различия статистически значимы ($p=0,01$). Лучшие показатели выживаемости наблюдались у больных с солитарными или единичными метастазами в легких по сравнению со множественными (5-летняя выживаемость – 29,2 и 6,6 % соответственно).

Метастатическое поражение печени является одной из наиболее неблагоприятных форм прогрессирования рака молочной железы. В про-

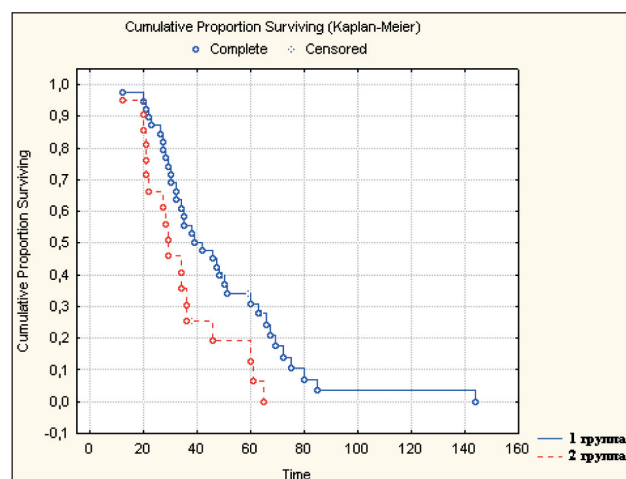


Рис. 1. Показатели общей выживаемости больных РМЖ IV стадии с метастазами в костях в зависимости от метода лечения (1 группа – паллиативная мастэктомия + системная терапия, 2 группа – консервативное лечение)

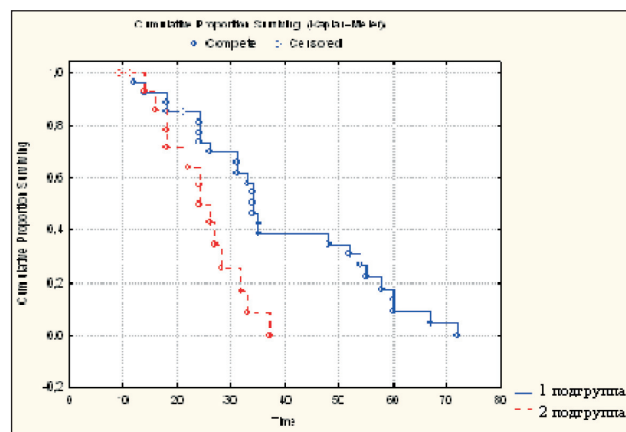


Рис. 2. Показатели общей выживаемости больных РМЖ IV стадии с метастазами в легкие в зависимости от метода лечения (1 группа – паллиативная мастэктомия + системная терапия, 2 группа – консервативное лечение)

веденном исследовании общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость у всех больных с метастазами в печень составила 89,4, 22,3 и 0 % соответственно, медиана продолжительности жизни не превысила 24 мес. Однако даже у такой сложной категории больных отмечена тенденция к увеличению показателей выживаемости при удалении первичного очага на одном из этапов комплексного лечения. При этом общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 92, 31,8 и 0 % соответственно, медиана продолжительности жизни – 28 мес, тогда как у неоперированных больных эти показатели равнялись 84,6, 11,2 и 0 % (рис. 3). Медиана продолжительности жизни – 19 мес ($p=0,01$). Одним из факторов прогноза у больных РМЖ с метастазами в печень является число метастатических очагов. В нашем исследовании лучшие результаты получены при солитарных или единичных метастазах по сравнению со множественными (3-летняя выживаемость составила 37,1 и 0 % соответственно, 5 лет после лечения никто из больных обеих подгрупп не пережил).

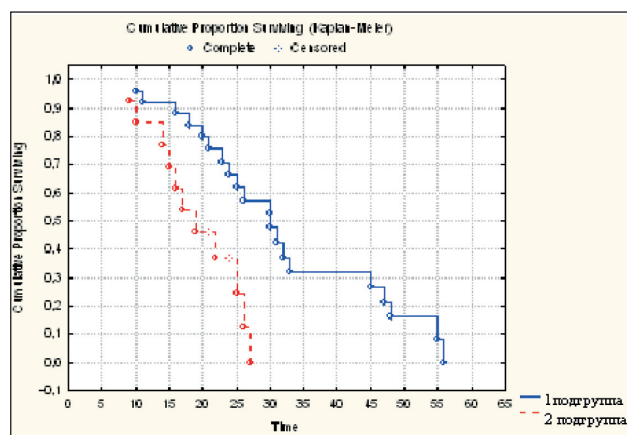


Рис. 3. Показатели общей выживаемости больных РМЖ IV стадии с метастазами в печени в зависимости от метода лечения (1 группа – паллиативная мастэктомия + системная терапия, 2 группа – консервативное лечение)

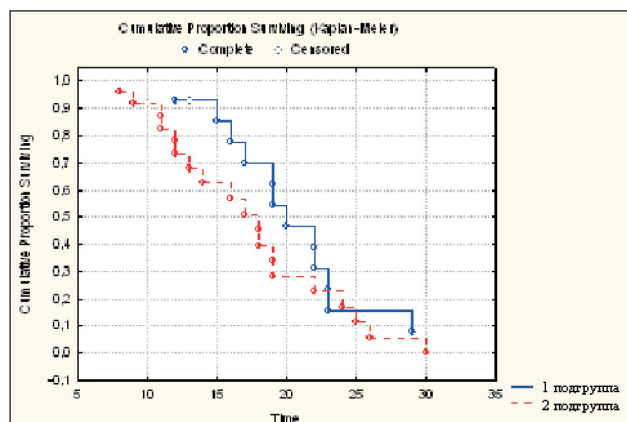


Рис. 4. Показатели общей выживаемости больных РМЖ IV стадии с сочетанными метастазами в зависимости от метода лечения (1 группа – паллиативная мастэктомия + системная терапия, 2 группа – консервативное лечение)

Группа с сочетанными метастазами включала больных с поражением нескольких органов на момент установления диагноза. Учитывая, что эти пациенты составили довольно многочисленную когорту, мы сочли необходимым включение их в исследование, несмотря на крайне неблагоприятный прогноз. Удалось оценить 1-, 2- и 3-летние результаты, так как 5 лет не пережила ни одна из пациенток, находившихся под наблюдением. Общая 1-, 2- и 3-летняя выживаемость составила 86,7, 19,5 и 0 % соответственно. Медиана продолжительности жизни – 18 мес. Не выявлено существенных различий в выживаемости после паллиативной мастэктомии по сравнению с системной терапией. Общая 1-, 2- и 3-летняя выживаемость у оперированных больных составила 88,4, 20,5 и 0 %, медиана продолжительности жизни – 19 мес. У неоперированных больных эти показатели были схожими – 84,2, 18,5 и 0 % соответственно (рис. 4). Медиана продолжительности жизни – 16 мес ($p=0,2$ log-rank).

Выводы

1. Паллиативная мастэктомия при генерализованном раке молочной железы у ряда пациенток оправдана и позволяет повысить показатели 3-летней выживаемости до 51,3 %, уровень 5-летней выживаемости равнялся 34,1 %.

2. Удаление первичной опухоли в плане комплексного лечения у больных генерализованным раком молочной железы позволяет улучшить результаты 5-летней выживаемости с солитарными или единичными метастазами в кости и в легкие по сравнению со множественным поражением этих органов – 41,1 vs 24,6 % и 29,2 vs 6,6 % соответственно. Множественные метастазы в пределах одного органа ухудшают прогноз, однако не являются абсолютным противопоказанием к паллиативной мастэктомии.

3. Показатели общей выживаемости при сочетанных метастазах, в зависимости от метода лечения не отличаются. Общая 1-, 2- и 3-летняя выживаемость у оперированных больных составила 88,4, 20,5 и 0 %, а у неоперированных больных – 84,2, 18,5 и 0 % соответственно ($p=0,2$).

4. Удаление первичного очага необходимо проводить после системной лекарственной терапии. У больных, которым на первом этапе выполняли паллиативную мастэктомию, общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 83,4, 32,7 и 10,9 %, тогда как у пациенток, получавших предоперационное системное лечение, эти показатели были значительно выше – 98,8, 59,9 и 37,9 % соответственно ($p=0,02$).

5. Лучшие результаты общей 5-летней выживаемости у больных генерализованным РМЖ (52,7 %) получены при люминальном типе, Her-2/неу-негативном подтипе, наихудший прогноз у опухолей с Her-2/неу-позитивным (29,6 %) подтипом ($p=0,008$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году / Под ред А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 250 с.
2. Пак Д.Д., Болотина Л.В., Сухотко А.С. Современные принципы комплексного лечения генерализованного рака молочной железы (обзор литературы и анализ собственного наблюдения) // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 5. С. 54–58.
3. Сухотко А.С., Зикирходжаев А.Д., Болотина Л.В., Сидоров Д.Б., Тыщенко Е.В. Хирургический этап лечения в комплексной терапии больных генерализованным раком молочной железы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2014. Т. 2, № 1. С. 24–29.
4. Чиссов В.И., Солодкий В.А., Пак Д.Д., Рожкова Н.И., Ермащенко М.В., Киреева М.Н. Скрининг рака молочной железы: история и перспективы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013. № 2. С. 46–51.
5. Andreopoulou E., Hortobagyi G.N. Prognostic factors in metastatic breast cancer: successes and challenges toward individualized therapy // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (22). P. 3660–3662. doi: 10.1200/JCO.2008.16.1026.
6. Babiera G.V., Rao R., Feng L., Meric-Bernstam F., Kuerer H.M., Singletary S.E., Hunt K.K., Ross M.I., Gwyn K.M., Feig B.W., Ames F.C., Hortobagyi G.N. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor // Ann. Surg. Oncol. 2006. Vol. 13 (6). P. 776–782.
7. Bafford A.C., Burstein H.J., Barkley C.R., Smith B.L., Lipsitz S., Iglehart J.D., Winer E.P., Golshan M. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival // Breast Cancer Res. Treat. 115 (1). Vol. 2009. P. 7–12. doi: 10.1007/s10549-008-0101-7.
8. Baum M., Demicheni R., Hrushesky W., Retsky M. Does surgery unfavourably perturb the «natural history» of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases? // Eur. J. Cancer. 2005. Vol. 41 (4). P. 508–515.
9. Bernard-Marty C., Cardoso F., Piccart M.J. Facts and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer // Oncologist. 2004. Vol. 9 (6). P. 617–632.
10. Blanchard D.K., Shetty P.B., Hilsenbeck S.G., Elledge R.M. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients // Ann. Surg. Oncol. 2008. Vol. 15 (12). P. 3384–3395. doi: 10.1245/s10434-008-0085-x.
11. Burzykowski T., Buyse M., Piccart-Gebhart M.J., Sledge G., Carmichael J., Lück H.J., Mackey J.R., Nabholz J.M., Paridaens R., Biganzoli L., Jassem J., Bontenbal M., Bonnetterre J., Chan S., Basaran G.A., Therasse P. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (12). P. 1987–1992. doi: 10.1200/JCO.2007.10.8407.
12. Cady B., Nathan N.R., Michaelson J.S., Golshan M., Smith B.L. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site // Ann. Surg. Oncol. 2008. Vol. 15 (12). P. 3384–3395. doi: 10.1245/s10434-008-0085-x.
13. Coffey J.C., Wang J.H., Smith M.J., Bouchier-Hayes D., Cotter T.G., Redmond H.P. Excisional surgery for cancer cure. Therapy at a cost // Lancet Oncol. 2003. Vol. 4 (12). P. 760–768.
14. Field R.C., Jeffe D.B., Trinkaus K., Zhang Q., Arthur C., Aft R., Dietz J.R., Eberlein T.J., Gillanders W.E., Margenthaler J.A. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site metastasis // Ann. Surg. Oncol. 2007. Vol. 14 (12). P. 3345–3351.
15. Gnerlich J., Jeffe D.B., Deshpande A.D., Beers C., Zander C., Margenthaler J.A. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988–2003 SEER data // Ann. Surg. Oncol. 2007. Vol. 14 (8). P. 2187–2194.
16. Hazard H.W., Gorla S.R., Scholtens D., Kiel K., Gradishar W.J., Khan S.A. Surgical resection of the primary tumor, chest wall control, and survival in women with metastatic breast cancer // Cancer. 2008. Vol. 113 (8). P. 2011–2019.
17. Khan S.A. Does resection of an intact breast primary improve survival in metastatic breast cancer? // Oncology. 2007. Vol. 21 (8). P. 924–931.
18. Lang J.E., Babiera G.V. Locoregional resection in stage IV breast cancer tumor biology, molecular and clinical perspectives // Surg. Clin. North Am. 2007. Vol. 87 (2). P. 527–538.
19. Leung A.M., Vu H.N., Nguyen K.A., Thacker L.R., Bear H.D. Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer // J. Surg. Res. 2010. Vol. 161 (1). P. 161–183. doi: 10.1016/j.jss.2008.12.030.
20. Lopez-Tarruella S., Puente J., Lluch A., Climent M., Pastor M., Alba E. Impact on survival of primary tumor resection in woman with metastatic breast cancer at initial diagnosis. The Alamo Project // Cancer Res. 2009. Vol. 69 (24 Suppl.). P. 3104. doi: 10.1158/0008-5472.SABCS-09-3104.
21. Ly B.H., Nguyen N.P., Vinh-Hung V., Rapiti E., Vlastos G. Locoregional treatment in metastatic breast cancer patients: is there a survival benefit? // Breast Cancer Res. Treat. 2010. Vol. 119 (3). P. 537–545.
22. Olson J.A., Marcom P.K. Benefit or bias? The role of surgery to remove the primary tumor in patients with metastatic breast cancer // Ann. Surg. Oncol. 2008. Vol. 15 (6). P. 1696–1702. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181706140.
23. Rao R., Feng L., Kuerer H.M., Singletary S.E., Bedrosian I., Hunt K.K., Ross M.I., Hortobagyi G.N., Feig B.W., Ames F.C., Babiera G.V. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients // Ann. Surg. Oncol. 2008. Vol. 15 (6). P. 1696–1702. doi: 10.1245/s10434-008-9830-4.
24. Rapiti E., Verkooijen H.M., Vlastos G., Fioretta G., Neyroud-Caspar I., Sappino A.P., Chappuis P.O., Bouchardy C. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24 (18). P. 2743–2749.
25. Ruiterkamp J., Ernst M.F., van de Poll-Franse L.V., Bosscha K., Tjan-Heijnen V.C., Voogd A.C. Surgical resection of the primary tumor is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis // Eur. J. Surg. Oncol. 2009. Vol. 35 (11). P. 1146–1151. doi: 10.1016/j.ejso.2009.03.012.
26. Shien T., Kinoshita T., Shimizu C., Hojo T., Taira N., Doihara H., Akashi-Tanaka S. Primary tumor resection improves the survival of younger patients with metastatic breast cancer // Oncol. 2009. Vol. 21 (3). P. 827–832.
27. Sinha P., Clements V.K., Miller S., Ostrand-Rosenberg S. Tumor immunity: a balancing act between T cell activation, macrophage activation and tumor-induced immune suppression // Cancer Immunol. Immunother. 2005. Vol. 54 (11). P. 1137–1142.
28. Soran A., Ozbas S., Kelsey S.F., Gulluoglu B.M. Randomized trial comparing locoregional resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at the presentation (ProtocolMF07-01): a study of Turkish Federation of the National Societies for Breast Diseases // Breast J. 2009. Vol. 15 (4). P. 399–403.

Поступила 7.07.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зикирходжаев Азиз Дильшодович, доктор медицинских наук, руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: azizz@mail.ru. SPIN-код: 8421-0364

Болотина Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, руководитель отделения химиотерапии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: lbolotina@yandex.ru. SPIN-код: 2787-5414

Сухотко Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: syxoty26@yandex.ru. SPIN-код: 2391-6469

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

SURGICAL RESECTION OF THE PRIMARY TUMOR IN COMBINATION TREATMENT OF PATIENTS WITH STAGE IV BREAST CANCER

A.D. Zikiryahodjaev, L.V. Bolotina, A.S. Sukhotko

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia, Moscow
3, 2-nd Botkinsky proezd, 125284-Moscow, Russia, e-mail: syxotya26@yandex.ru

Abstract

The present paper is devoted to the major treatment modalities for generalized breast cancer. A detailed extensive analysis of recent studies was carried out with the aim to consider whether surgery as a part of multimodality treatment strategy is beneficial for patients with stage IV breast cancer. The study included 196 patients with generalized breast cancer, who were treated at P.A. Gertsen Moscow Oncology Research Institute between 2000 and 2012. All patients were divided into two groups. The first group consisted of 124 patients who underwent surgical resection as a part of multimodality treatment. The second group included 72 patients who received systemic therapy. The factors influencing on the prognosis and life quality of patients with generalized breast cancer, namely: hormone-dependent tumor, Her2/neu hyper-expression, reproductive function status (age, menopause) were also studied.

Key words: generalized breast cancer, multimodality therapy, palliative mastectomy, prognostic factors.

REFERENCES

1. *Malignant tumors in Russia in 2013* / Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M., 2015. 250 c. [in Russian]
2. Pak D.D., Bolotina L.V., Suhotko A.S. Current aspects of comprehensive treatment for advanced breast cancer (literature review and analysis of original material) // *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2013. № 5. P. 54–58. [in Russian]
3. Sukhot'ko A.S., Zikiryahodjaev A.D., Bolotina L.V., Sidorov D.B., Tyshchenko E.V. A surgical stage in the complex therapy of patients with generalized breast cancer // *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2014. Vol. 2 (1). P. 24–29. [in Russian]
4. Chissov V.I., Solodkiy V.A., Pak D.D., Rozhkova N.I., Ermoshchenkova M.V., Kireeva M.N. Breast cancer screening: history and prospects // *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2013. № 2. P. 46–51. [in Russian]
5. Andreopoulou E., Hortobagyi G.N. Prognostic factors in metastatic breast cancer: successes and challenges toward individualized therapy // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (22). P. 3660–3662. doi: 10.1200/JCO.2008.16.1026.
6. Babiera G.V., Rao R., Feng L., Meric-Bernstam F., Kuerer H.M., Singletary S.E., Hunt K.K., Ross M.I., Gwyn K.M., Feig B.W., Ames F.C., Hortobagyi G.N. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor // *Ann. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 13 (6). P. 776–782.
7. Bafford A.C., Burstein H.J., Barkley C.R., Smith B.L., Lipsitz S., Iglehart J.D., Winer E.P., Golshan M. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival // *Breast Cancer Res. Treat.* 115 (1). Vol. 2009. P. 7–12. doi: 10.1007/s10549-008-0101-7.
8. Baum M., Demicheni R., Hrushesky W., Retsky M. Does surgery unfavourably perturb the «natural history» of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases? // *Eur. J. Cancer*. 2005. Vol. 41 (4). P. 508–515.
9. Bernard-Marty C., Cardoso F., Piccart M.J. Facts and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer // *Oncologist*. 2004. Vol. 9 (6). P. 617–632.
10. Blanchard D.K., Shetty P.B., Hilsenbeck S.G., Elledge R.M. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients // *Ann. Surg.* 2008. Vol. 247 (5). P. 732–738. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181656d32.
11. Burzykowski T., Buyse M., Piccart-Gebhart M.J., Sledge G., Carmichael J., Lück H.J., Mackey J.R., Nabholz J.M., Paridaens R., Biganzoli L., Jassem J., Bontenbal M., Bonnetterre J., Chan S., Basaran G.A., Therasse P. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* Vol. 2008. 26 (12). P. 1987–1992. doi: 10.1200/JCO.2007.10.8407.
12. Cady B., Nathan N.R., Michaelson J.S., Golshan M., Smith B.L. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site // *Ann. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 15 (12). P. 3384–3395. doi: 10.1245/s10434-008-0085-x.
13. Coffey J.C., Wang J.H., Smith M.J., Bouchier-Hayes D., Cotter T.G., Redmond H.P. Excisional surgery for cancer cure. Therapy at a cost // *Lancet Oncol.* 2003. Vol. 4 (12). P. 760–768.
14. Field R.C., Jeffe D.B., Trinkaus K., Zhang Q., Arthur C., Aft R., Dietz J.R., Eberlein T.J., Gillanders W.E., Margenthaler J.A. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site metastasis // *Ann. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 14 (12). P. 3345–3351.
15. Gnerlich J., Jeffe D.B., Deshpande A.D., Beers C., Zander C., Margenthaler J.A. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988–2003 SEER data // *Ann. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 14 (8). P. 2187–2194.
16. Hazard H.W., Gorla S.R., Scholtens D., Kiel K., Gradishar W.J., Khan S.A. Surgical resection of the primary tumor, chest wall control, and survival in women with metastatic breast cancer // *Cancer*. 2008. Vol. 113 (8). P. 2011–2019.
17. Khan S.A. Does resection of an intact breast primary improve survival in metastatic breast cancer? // *Oncology*. 2007. Vol. 21 (8). P. 924–931.
18. Lang J.E., Babiera G.V. Locoregional resection in stage IV breast cancer tumor biology, molecular and clinical perspectives // *Surg. Clin. North Am.* 2007. Vol. 87 (2). P. 527–538.
19. Leung A.M., Vu H.N., Nguyen K.A., Thacker L.R., Bear H.D. Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer // *J. Surg. Res.* 2010. Vol. 161 (1). P. 161–183. doi: 10.1016/j.jss.2008.12.030.
20. Lopez-Tarruella S., Puente J., Lluch A., Climent M., Pastor M., Alba E. Impact on survival of primary tumor resection in woman with metastatic breast cancer at initial diagnosis. The Alamo Project // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69 (24 Suppl.). P. 3104. doi: 10.1158/0008-5472.SABCS-09-3104.
21. Ly B.H., Nguyen N.P., Vinh-Hung V., Rapiti E., Vlastos G. Locoregional treatment in metastatic breast cancer patients: is there a survival benefit? // *Breast Cancer Res. Treat.* 2010. Vol. 119 (3). P. 537–545.
22. Olson J.A., Marcom P.K. Benefit or bias? The role of surgery to remove the primary tumor in patients with metastatic breast cancer // *Ann. Surg.* 2008. Vol. 247 (5). P. 739–740. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181706140.
23. Rao R., Feng L., Kuerer H.M., Singletary S.E., Bedrosian I., Hunt K.K., Ross M.I., Hortobagyi G.N., Feig B.W., Ames F.C., Babiera G.V. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients // *Ann. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 15 (6). P. 1696–1702. doi: 10.1245/s10434-008-9830-4.
24. Rapiti E., Verkooijen H.M., Vlastos G., Fioretta G., Neyroud-Caspar I., Sappino A.P., Chappuis P.O., Bouchardy C. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (18). P. 2743–2749.

25. Ruiterkamp J., Ernst M.F., van de Poll-Franse L.V., Bosscha K., Tjan-Heijnen V.C., Voogd A.C. Surgical resection of the primary tumor is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 35 (11). P. 1146–1151. doi: 10.1016/j.ejso.2009.03.012.

26. Shien T., Kinoshita T., Shimizu C., Hojo T., Taira N., Doihara H., Akashi-Tanaka S. Primary tumor resection improves the survival of younger patients with metastatic breast cancer // *Oncol.* 2009. Vol. 21 (3). P. 827–832.

27. Sinha P., Clements V.K., Miller S., Ostrand-Rosenberg S. Tumor immunity: a balancing act between T cell activation, macrophage activation and tumor-induced immune suppression // *Cancer Immunol. Immunother.* 2005. Vol. 54 (11). P. 1137–1142.

28. Soran A., Ozbas S., Kelsey S.F., Gulluoglu B.M. Randomized trial comparing locoregional resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at the presentation (ProtocolMF07-01): a study of Turkish Federation of the National Societies for Breast Diseases // *Breast J.* 2009. Vol. 15 (4). P. 399–403.

ABOUT THE AUTHORS

Zikiryakhodzhaev Aziz D., MD, DSc, Head of the Department of Oncology and Reconstructive Surgery of the Breast and Skin, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow). Russia. E-mail: azizz@mail.ru. SPIN-код: 8421-0364.

Bolotina Larisa V., MD, DSc, Head of Chemotherapy Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow). Russia. E-mail: lbolotina@yandex.ru. SPIN-code: 2787-5414.

Sukhotko Anna S., MD, PhD, Researcher, the Department of Oncology and Reconstructive Surgery of the Breast and Skin, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow). Russia. E-mail: syxotya26@yandex.ru. SPIN-код: 2391-6469.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО ПРЕПАРАТОМ ПЕМЕТРЕКСЕД (СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ)

Л.Ю. Владимирова, А.Э. Сторожакова, С.Н. Кабанов, Е.А. Калабанова

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ России», Ростов-на-Дону
344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, e-mail: Introitus@mail.ru

Аннотация

Рак легкого является наиболее распространенным злокачественным новообразованием. В связи с тем, что более 70 % больных на момент постановки диагноза имеют местнораспространенный или генерализованный процесс, основной массе пациентов проводится лекарственное лечение. Оценены эффективность и токсичность препарата пеметрексед (алимта) у 24 больных местнораспространенным и метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого с известным статусом мутации EGFR. Пеметрексед вводился в дозе 500 мг/м² в монорежиме (8 пациентов) или в сочетании с препаратами платины (16 пациентов). У 3 (12,5 %) пациентов зафиксирована полная регрессия, у 7 (29,2 %) – частичная регрессия, у 10 (41,7 %) – стабилизация, у 4 (16,7 %) – прогрессирование. Медиана продолжительности жизни составила 14,8 мес. Были отмечены негематологические осложнения, как правило, со стороны пищеварительной системы. Среди гематологических осложнений наблюдалась лейкопения I степени – 27 (21,3 %), тромбоцитопения II и III степеней – по 1 (0,8 %) случаю. Осложнения не требовали назначения лекарственных препаратов или корректировались медикаментозно. По нашему опыту пеметрексед продемонстрировал высокую эффективность у больных с неплоскоклеточным НМРЛ в сочетании с низкой частотой возникновения побочных эффектов и контролируемой токсичностью.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома легкого, мутация EGFR, химиотерапия, пеметрексед.

Рак легкого (РЛ) является самым распространенным злокачественным новообразованием. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), в 2012 г. в мире зарегистрировано 1,8 млн случаев этого заболевания, что составляет 13 % от общего числа всех выявленных онкологических заболеваний. Также РЛ стал наиболее частой причиной смертей от рака – 1,6 млн летальных исходов, что составляет 19,4 % от общего числа смертей, ассоциированных со злокачественными новообразованиями [7]. В России в 2012 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения рак легкого занимал первое место (18,7 %), у женщин – 9-е место (3,6 %). В структуре смертности у мужчин он находился на первом месте (26,8 %), у женщин – на 4-м месте (6,6 %) [2].

Основным методом лечения РЛ является хирургический. Учитывая тот факт, что на момент постановки диагноза более 70 % больных имеют местнораспространенный или генерализованный процесс, значительная часть пациентов подлежит лишь комбинированной химиотерапии (ХТ), направленной на увеличение продолжительности

жизни и улучшение ее качества [8, 11]. Около 80–90 % всех случаев рака легкого представлено немелкоклеточными вариантами. Внедрение в клиническую практику таких противоопухолевых препаратов, как паклитаксел, гемцитабин, винорельбин, доцетаксел, пеметрексед, и включение их в платиносодержащие режимы позволило добиться улучшения результатов лечения больных распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [4, 5]. Современные схемы химиотерапии, наиболее часто применяющиеся в первой линии терапии НМРЛ, эффективны у 30–40 % больных, а показатели выживаемости могут варьировать от нескольких недель до нескольких лет у отдельных пациентов [3, 14, 16, 17, 19]. Одним из факторов, способствующих увеличению продолжительности периода ремиссии или стабилизации заболевания и, как следствие, увеличению выживаемости является назначение поддерживающей терапии у пациентов без прогрессирования заболевания после 1-й линии индукционной ХТ [3, 9, 10, 20]. Основной причиной того, что больные НМРЛ с одинаковой стадией заболевания и гистологическим вариантом опухоли могут иметь различные исходы и ответы

на лечение, является молекулярная гетерогенность опухолей. Кроме того, в выборе метода лечения НМРЛ поздних стадий имеет значение морфологический и молекулярно-генетический анализ опухоли. Для больных с распространенным НМРЛ важна роль молекулярных маркеров, заключающаяся в предсказании эффекта на конкретный вид лекарственного лечения [1, 13, 21]. Различны медианы выживаемости без прогрессирования у больных с мутациями EGFR, KRAS, ALK и при «тройном негативном» НМРЛ. Рядом исследований было доказано значение гистологического подтипа НМРЛ для эффективности ХТ пеметрекседом. Больным с неизвестным статусом мутаций, а также «трижды негативной» аденокарциномой легкого рекомендуют начинать лечение с комбинации пеметрексед/производные платины [12, 17].

Целью исследования явилась оценка эффективности и токсичности препарата пеметрекседа (алимта) у больных местнораспространенным и метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого.

Материал и методы

Лечение проведено 24 больным с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, из них мужчины – 15 (62,5 %), женщины – 9 (37,5 %). Средний возраст – $59,3 \pm 8,8$ года, минимальный – 44 года, максимальный – 77 лет. У 3 (12,5 %) пациентов диагностирован РЛ IIIA стадии, у 6 (25 %) – IIIB, у 15 (62,5 %) больных – IV стадии. Оценка по шкале ECOG у 3 (12,5 %) пациентов соответствовала 0, у 19 (79,2 %) – 1 баллу, у 2 (8,3 %) – 2 баллам.

По гистологической структуре у 23 (95,8 %) пациентов опухоль имела строение аденокарциномы разной степени дифференцировки, у 1 (4,2 %) – биморфного строения (сочетание аденокарциномы и плоскоклеточного рака без ороговения). При молекулярно-генетическом исследовании опухоли в 5 (20,8 %) случаях выявлена мутация гена EGFR, ответ получен в процессе лечения пеметрекседом, в дальнейшем эти пациенты переведены на терапию гефитинибом. У 19 (79,2 %) больных мутации гена EGFR не выявлено.

В монорежиме лечение получили 8 (33,3 %) пациентов, из них у 6 это была вторая линия ХТ после платиносодержащих режимов, у одного – 4-я линия ХТ. В сочетании с препаратами платины лечение получили 16 (66,7 %) пациентов (с цисплатином – 9, с карбоплатином – 7), у всех пациентов это была первая линия химиотерапии. Всем пациентам пеметрексед вводился в дозе 500 мг/м². При использовании платиносодержащих режимов доза цисплатина составляла 75 мг/м², карбоплатина – АUC 5–6. Всего проведено 127 курсов химиотерапии – от 1 до 15 курсов.

Для проведения лечения были использованы стандартные критерии включения: гистологически

подтвержденный неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого, местнораспространенный или диссеминированный характер заболевания, удовлетворительные лабораторные показатели. Оценка эффективности лечения проводилась с помощью критериев RECIST [6]. Оценка токсичности лечения проводилась согласно критериям токсичности CTCAE v 3.0. Оценка выживаемости проводилась по методу Каплана – Майера.

Результаты и обсуждение

При оценке ответа опухоли у 3 (12,5 %) пациентов зафиксирована полная регрессия (CR), у 7 (29,2 %) – частичная регрессия (PR), у 10 (41,7 %) – стабилизация (SD), у 4 (16,7 %) – прогрессирование (PD). В целом контроль роста опухоли наблюдался в 83,4 % случаев. Полная регрессия опухоли достигнута у 2 пациентов, получивших терапию дуплетом цисплатин/алимта, и у 1 пациента, получившего терапию дуплетом карбоплатин/алимта в 1-й линии от 4 до 6 курсов. Прогрессирование заболевания отмечено у 1 пациента, получившего терапию алимтой в монорежиме в 4-й линии, и у 3 пациентов, получивших терапию алимтой в монорежиме во 2-й линии. Важно отметить, что прогрессирование процесса у 1 из пациентов было связано с выявлением метастаза в головной мозг, при этом со стороны первичной опухоли и метастатических лимфоузлов наблюдалось уменьшение размеров. Медиана продолжительности жизни – 14,8 мес, одногодичная выживаемость – 57 %.

При анализе данных литературы было установлено, что одни авторы получили более скромные результаты лечения, другие – сопоставимые с нашими результатами. У ранее не леченных больных НМРЛ пеметрексед был эффективен в 18–20 % при медиане выживаемости 7–9 мес и одногодичной выживаемости 25–32 % [7]. G. Scagliotti et al. [16] выявили преимущество комбинации пеметрексед/цисплатин перед гемцитабин/цисплатин в первой линии терапии у больных неплоскоклеточным НМРЛ в отношении общей выживаемости (12,6 мес против 10,9 мес, $p=0,05$). По данным F.A. Shepherd et al. [18], объективный эффект пеметрекседа в дозе 500 мг/м² и цисплатина в дозе 75 мг/м² в 1-й день каждого 3-недельного курса в 1 линии химиотерапии достигал 45 % при медиане продолжительности жизни 11 мес и одногодичной выживаемости 50 %. При совместном применении пеметрекседа в дозе 500 мг/м² и карбоплатина АUC6 каждые 3 нед частота объективного эффекта в 1-й линии ХТ составила 29–32 % при медиане общей выживаемости 10–13,5 мес и одногодичной выживаемости 56 % [15].

Среди осложнений преобладали негематологические осложнения со стороны пищеварительной системы, которые фиксировались при каждом курсе ХТ, а именно, тошнота I–II степени в 68 (53,5 %), рвота II степени – в 36 (28,3 %) слу-

чаях. Эти осложнения в основном наблюдались у больных, получавших пеметрексед в сочетании с препаратами платины, и только у 1 пациента в монорежиме. Икота II степени наблюдалась у 1 пациента, который получил 6 (4,7 %) курсов пеметрекседа в монорежиме. Гриппоподобный синдром с лихорадкой II степени зафиксирован в 1 (0,8 %) курсе монотерапии пеметрекседом. Общая слабость I–II степени – в 45 (35,4 %) курсах. Среди гематологических осложнений наблюдалась лейкопения I степени – 27 (21,3 %), при этом количество нейтрофилов было больше $1,5 \times 10^9/\text{л}$. Также отмечена тромбоцитопения II и III степени – по 1 (0,8 %) случаю. В одном случае задержка очередного курса ХТ составила 10 дней, и не в одном наблюдении дозы химиопрепаратов не снижались.

По данным литературы, при применении дуплета алипта/цисплатин высока частота гематологических осложнений. По данным F.A. Shepherd et al. [18] нейтропения III–IV степени наблюдалась у 59 % больных, тромбоцитопения – у 17 %, кожная токсичность I–II степени – у 36 %. При использовании комбинации алипта/карбоплатин гематологическая токсичность была представлена нейтропенией III–IV степени – у 26–30 % и тромбоцитопенией – у 18 % больных. Негематологическая токсичность на фоне приема фолатов и витамина

B12 встречалась менее чем у 5 % пациентов [15]. В работе G. Scagliotti et al. [16] основные гематологические проявления токсичности III–IV степени значимо ($p < 0,001$) реже встречались в группе цисплатин/пеметрексед, чем в группе цисплатин/гемцитабин (нейтропения 15 vs 27 %; анемия 6 vs 10 %; тромбоцитопения 4 vs 13 % соответственно). Также выявлена меньшая токсичность комбинации цисплатин/пеметрексед по сравнению с цисплатин/гемцитабин по таким побочным эффектам, как фебрильная нейтропения III–IV степени (1 vs 4 %; $p = 0,002$) и алоpecia всех степеней (12 vs 21 %; $p < 0,001$). Связанная с лечением тошнота III–IV степени, наоборот, чаще возникала при применении комбинации цисплатин/пеметрексед (7 vs 4 %; $p = 0,004$).

Заключение. Таким образом, пеметрексед (алипта) продемонстрировал высокую эффективность у больных с неплоскоклеточным НМРЛ. Наилучшие результаты получены при использовании алипты в сочетании с препаратами платины в 1-й линии терапии. Применение данного препарата отличается низкой частотой возникновения побочных эффектов и контролируемой токсичностью, что позволяет использовать его в монорежиме в качестве 2-й и последующих линий терапии неплоскоклеточного НМРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирова Л.Ю., Кит О.И., Шолохова Е.А. Роль гистологического и молекулярного анализа в выборе метода лечения немелкоклеточного рака легкого поздних стадий // Фарматека. 2012. № 8. С. 9–22.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М., 2013.
3. Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Шолохова Е.А. Эффективность и профиль безопасности поддерживающей терапии пеметрекседом при немелкоклеточном раке легкого поздних стадий: обзор исследований III фазы // Современная онкология. 2013. Т. 15, № 1. С. 27–31.
4. Azzoli C.G., Temin S., Aliff T., Baker S. Jr., Brahmer J., Johnson D.H., Laskin J.L., Masters G., Milton D., Nordquist L., Pao W., Pfister D.G., Piantadosi S., Schiller J.H., Smith R., Smith T.J., Strawn J.R., Trent D., Giaccone G. 2011 focused update of 2009 American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29 (28). P. 3825–3831. doi: 10.1200/JCO.2010.34.2774
5. D'Addario G., Frih M., Reck M., Baumann P., Klepetko W., Felip E. Metastatic non-small cell lung cancer. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up // Ann. Oncol. 2010. Vol. 21 (Suppl. 5): v116–9. doi: 10.1093/annonc/mdq189.
6. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) // Eur. J. Cancer. 2009. Vol. 45 (2). P. 228–247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
7. International Agency for Research on Cancer (2013) GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 (<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>).
8. Giorgio C.G., Pappalardo A., Russo A., Giuffrida D., Santini D., Petralia G., Castorina S., Nunzio R., Failla G., Bordonaro R. A phase II study of carboplatin and paclitaxel as first line chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // Lung Cancer. 2006. Vol. 51 (3). P. 357–362.
9. Gridelli C., Maione P., Rossi A., Ferrara M.L., Bareschino M.A., Schettino C., Sacco P.C., Ciardiello F. Potential treatment options after firstline chemotherapy for advanced NSCLC: maintenance treatment or early second-line? // Oncologist. 2009. Vol. 14 (2). P. 137–147. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0152.
10. Grossi F., Aita M., Follador A., Defferrari C., Brianti A., Sinaccio G., Belvedere O. Sequential, alternating, and maintenance/consolidation chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a review of the literature // Oncologist. 2007. Vol. 12 (4). P. 451–464.
11. Ozols R.F., Herbst R.S., Colson Y.L., Gralow J., Bonne J., Curran W.J., Eisenberg B.L., Ganz P.A., Kramer B.S., Kris M.G., Markman M., Mayer R.J., Raghavan D., Reaman G.H., Sawaya R., Schilsky R.L., Schuchter L.M., Sweetenham J.W., Vahdat L.T., Winn R.J. Clinical Cancer Advances 2006: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention and Screening – A Report From the American Society of Clinical Oncology // JCO. 2007. Vol. 25 (1). P. 146–162.
12. Peterson P., Park K., Fossella F. et al. Is pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs. docetaxel in previously treated patients with advance non-small cell lung cancer (NSCLC) // J. Thorac. Oncol. 2007. Vol. 2 (4): S851 (abstract P2-238).
13. Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E., Palmero R., Garcia-Gomez R., Pallares C., Sanchez J.M., Porta R., Cobo M., Garrido P., Longo F., Moran T., Insa A., De Marinis F., Corre R., Bover L., Illiano A., Dansin E., de Castro J., Milella M., Reguart N., Altavilla G., Jimenez U., Provencio M., Moreno M.A., Terrasa J., Muñoz-Langa J., Valdivia J., Isla D., Domine M., Molinier O., Mazieres J., Baize N., Garcia-Campelo R., Robinet G., Rodriguez-Abreu D., Lopez-Vivanco G., Gebbia V., Ferrera-Delgado L., Bombaron P., Bernabe R., Bearz A., Artañal A., Cortesi E., Rolfo C., Sanchez-Ronco M., Drozdowskyj A., Queralt C., de Aguirre I., Ramirez J.L., Sanchez J.J., Molina M.A., Taron M., Paz-Ares L. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. P. 239–246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
14. Russell P.A., Wainer Z., Wright G.M., Daniels M., Conron M., Williams R.A. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival? A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification // J. Thorac. Oncol. 2011. Vol. 6 (9). P. 1496–1504. doi: 10.1097/JTO.0b013e318221f701.
15. Scagliotti G., Kortsik C., Dark G.G., Price A., Manegold C., Rosell R., O'Brien M., Peterson P.M., Castellano D., Selvaggi G., Novello S., Blat-

ter J., Kayitalire L., Crino L., Paz-Ares L. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial // Clin. Cancer Res. 2005. Vol. 11. P. 690–696.

16. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J., Biesma B., Vansteenkiste J., Manegold C., Serwatowski P., Gatzemeier U., Digumarti R., Zukin M., Lee J.S., Mellemaard A., Park K., Patil S., Rolski J., Goksel T., de Marinis F., Simms L., Sugarman K.P., Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (21). P. 3543–3551. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0375.

17. Scagliotti G., Hanna N., Fossella F., Sugarman K., Blatter J., Peterson P., Simms L., Shepherd F.A. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies // Oncologist. 2009. Vol. 14 (3). P. 253–263. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0232.

18. Shepherd F.A., Dancey J., Arnold A., Neville A., Rusthoven J., Johnson R.D., Fisher B., Eisenhauer E. Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin in patients as first-line

therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a study of National Cancer Institute of Canada clinical trials group // Cancer. 2001. Vol. 92. P. 595–600.

19. Socinski M.A., Smit E.F., Lorigan P., Konduri K., Reck M., Szczesna A., Blakely J., Serwatowski P., Karaseva N.A., Ciuleanu T., Jassem J., Dediu M., Hong S., Visseren-Grul C., Hanauske A.R., Obasaju C.K., Guba S.C., Thatcher N. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with extensive-stage small cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27 (28). P. 4787–4792. doi: 10.1200/JCO.2009.23.1548.

20. Stinchcombe T.E., Socinski M.A. Treatment paradigms for advanced stage non-small cell lung cancer in the era of multiple lines of therapy // J. Thorac. Oncol. 2009. Vol. 4 (2). P. 243–250. doi: 10.1097/JTO.0b013e31819516a6.

21. Zhang W., Guo N., Yu C., Wang H., Zhang Y., Xia H., Yu J., Lu J. Differential expression of ERCC1 in the primary tumors and metastatic lymph nodes of patients with non-small cell lung cancer adenocarcinoma // Tumor Biol. 2012. Vol. 33. P. 2209–2216. doi: 10.1007/s13277-012-0482-4.

Поступила 31.05.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Владимирова Любовь Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ России» (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: vlu@aaanet.ru. SPIN-код: 4857-6202

Сторожакова Анна Эдуардовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ России» (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: maymur@list.ru. SPIN-код: 2804-7474

Кабанов Сергей Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ России» (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: Introitus@mail.ru. SPIN-код: 6369-0824

Калабанова Елена Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ России» (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: alenakalabanova@mail.ru. SPIN-код: 9090-3007

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

RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC NON-SQUAMOUS CELL NON-SMALL-CELL LUNG CARCINOMA WITH PEMETREXED (BY OWN EXPERIENCE)

L.Yu. Vladimirova, A.E. Storozhakova, S.N. Kabanov, E.A. Kalabanova

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia
63, 14 Line, 344037-Rostov-on-Don, Russia, e-mail: Introitus@mail.ru

Abstract

Lung cancer is one of the most common malignant tumors. As over 70 % of patients at diagnosis have locally advanced or generalized process, the majority of patients receive drug treatment only. We evaluated effectiveness and toxicity of pemetrexed (Alimta) in 24 patients with locally advanced and metastatic non-squamous cell non-small-cell lung carcinoma with the known EGFR mutation status. Pemetrexed 500 mg/m² was administered as monotherapy (8 patients) or in combination with platinum-based drugs (15 patients). Three (12.5 %) patients showed complete regression, 7 (29.2 %) – partial regression, 10 (41.7 %) – stabilization, 4 (16.6 %) – progression. The median survival was 14.8 months. Non-hematological complications were registered, usually concerning the digestive system. Hematological complications included first-degree leukopenia – 27 (21.3 %), second- and third-degree thrombocytopenia – 1 case of each (0.8%). The complications did not require administration of drugs or were corrected medicamentally. We observed a high effectiveness of pemetrexed in patients with non-squamous NSCLC, as well as a low rate of complications and controlled toxicity.

Key words: non-small-cell lung cancer, adenocarcinoma of the lung, EGFR mutation, chemotherapy, pemetrexed.

REFERENCES

1. Vladimirova L.Yu., Kit O.I., Sholokhova E.A. The role of the histological and molecular analysis in choosing the method of treatment NSCLC late stages // *Farmateka*. 2012. № 8. P. 10–23. [in Russian]
2. Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics malignancies in Russia and the CIS countries in 2012. M., 2013. [in Russian]
3. Kit O.I., Vladimirova L.Yu., Sholokhova E.A. Efficacy and safety of pemetrexed maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer: a review of phase III studies // *Sovremennaja onkologiya*. 2013. Vol. 15 (1). P. 27–31. [in Russian]
4. Azzoli C.G., Temin S., Aliff T., Baker S. Jr., Brahmer J., Johnson D.H., Laskin J.L., Masters G., Milton D., Nordquist L., Pao W., Pfister D.G., Piantadosi S., Schiller J.H., Smith R., Smith T.J., Strawn J.R., Trent D., Giaccone G. 2011 focused update of 2009 American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29 (28). P. 3825–3831. doi: 10.1200/JCO.2010.34.2774
5. D'Addario G., Friih M., Reck M., Baumann P., Klepetko W., Felip E. Metastatic non-small cell lung cancer. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21 (Suppl. 5): v116–9. doi: 10.1093/annonc/mdq189.
6. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancy J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) // *Eur. J. Cancer*. 2009. Vol. 45 (2). P. 228–247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
7. International Agency for Research on Cancer (2013) GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 (<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>).
8. Giorgio C.G., Pappalardo A., Russo A., Giuffrida D., Santini D., Petralia G., Castorina S., Nunzio R., Faiella G., Bordonaro R. A phase II study of carboplatin and paclitaxel as first line chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Lung Cancer*. 2006. Vol. 51 (3). P. 357–362.
9. Gridelli C., Maione P., Rossi A., Ferrara M.L., Bareschino M.A., Schettino C., Sacco P.C., Ciardiello F. Potential treatment options after firstline chemotherapy for advanced NSCLC: maintenance treatment or early second-line? // *Oncologist*. 2009. Vol. 14 (2). P. 137–147. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0152.
10. Grossi F., Aita M., Follador A., Defferrari C., Brianti A., Sinaccio G., Belvedere O. Sequential, alternating, and maintenance/consolidation chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a review of the literature // *Oncologist*. 2007. Vol. 12 (4). P. 451–464.
11. Ozols R.F., Herbst R.S., Colson Y.L., Gralow J., Bonne J., Curran W.J., Eisenberg B.L., Ganz P.A., Kramer B.S., Kris M.G., Markman M., Mayer R.J., Raghavan D., Reaman G.H., Sawaya R., Schilsky R.L., Schuchter L.M., Sweetenham J.W., Vahdat L.T., Winn R.J. Clinical Cancer Advances 2006: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention and Screening – A Report From the American Society of Clinical Oncology // *JCO*. 2007. Vol. 25 (1). P. 146–162.
12. Peterson P., Park K., Fossella F. et al. Is pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs. docetaxel in previously treated patients with advance non-small cell lung cancer (NSCLC) // *J. Thorac. Oncol.* 2007. Vol. 2 (4): S851 (abstract P2-238).
13. Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E., Palmero R., Garcia-Gomez R., Pallares C., Sanchez J.M., Porta R., Cobo M., Garrido P., Longo F., Moran T., Insa A., De Marinis F., Corre R., Bover I., Illiano A., Dansin E., de Castro J., Milella M., Reguart N., Altavilla G., Jimenez U., Provencio M., Moreno M.A., Terrasa J., Muñoz-Langa J., Valdivia J., Isla D., Domine M., Molinier O., Mazieres J., Baize N., Garcia-Campelo R., Robinet G., Rodriguez-Abreu D., Lopez-Vivanco G., Gebbia V., Ferrera-Delgado L., Bombardieri P., Bernabe R., Bearz A., Artal A., Cortesi E., Rolfo C., Sanchez-Ronco M., Drozdowskyj A., Queralto C., de Aguirre I., Ramirez J.L., Sanchez J.J., Molina M.A., Taron M., Paz-Ares L. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. P. 239–246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
14. Russell P.A., Wainer Z., Wright G.M., Daniels M., Conron M., Williams R.A. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival? A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification // *J. Thorac. Oncol.* 2011. Vol. 6 (9). P. 1496–1504. doi: 10.1097/JTO.0b013e318221f701.
15. Scagliotti G., Kortsik C., Dark G.G., Price A., Manegold C., Rosell R., O'Brien M., Peterson P.M., Castellano D., Selvaggi G., Novello S., Blatter J., Kayitalire L., Crino L., Paz-Ares L. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. P. 690–696.
16. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J., Biesma B., Vansteenkiste J., Manegold C., Serwatowski P., Gatzemeier U., Digumarti R., Zukin M., Lee J.S., Mellemaard A., Park K., Patil S., Rolfski J., Goksel T., de Marinis F., Simms L., Sugarman K.P., Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (21). P. 3543–3551. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0375.
17. Scagliotti G., Hanna N., Fossella F., Sugarman K., Blatter J., Peterson P., Simms L., Shepherd F.A. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies // *Oncologist*. 2009. Vol. 14 (3). P. 253–263. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0232.
18. Shepherd F.A., Dancey J., Arnold A., Neville A., Rusthoven J., Johnson R.D., Fisher B., Eisenhauer E. Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin in patients as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a study of National Cancer Institute of Canada clinical trials group // *Cancer*. 2001. Vol. 92. P. 595–600.
19. Socinski M.A., Smit E.F., Lorigan P., Konduri K., Reck M., Szczesna A., Blakely J., Serwatowski P., Karaseva N.A., Ciuleanu T., Jassem J., Dediu M., Hong S., Visseren-Grul C., Hanauske A.R., Obasaju C.K., Guba S.C., Thatcher N. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with extensive-stage small cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (28). P. 4787–4792. doi: 10.1200/JCO.2009.23.1548.
20. Stinchcombe T.E., Socinski M.A. Treatment paradigms for advanced stage non-small cell lung cancer in the era of multiple lines of therapy // *J. Thorac. Oncol.* 2009. Vol. 4 (2). P. 243–250. doi: 10.1097/JTO.0b013e31819516a6.
21. Zhang W., Guo N., Yu C., Wang H., Zhang Y., Xia H., Yu J., Lu J. Differential expression of ERCC1 in the primary tumors and metastatic lymph nodes of patients with non-small cell lung cancer adenocarcinoma // *Tumor Biol.* 2012. Vol. 33. P. 2209–2216. doi: 10.1007/s13277-012-0482-4.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimirova Lyubov Yu., MD, Professor, Head of the Department of Drug Therapy for Cancer, Rostov Cancer Research Institute (Rostov-on-Don), Russia. E-mail: vlu@aanet.ru. SPIN-code: 4857-6202.

Storozhakova Anna E., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Drug Therapy for Cancer, Rostov Cancer Research Institute (Rostov-on-Don), Russia. E-mail: maymur@list.ru. SPIN-code: 2804-7474.

Kabanov Sergey N., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Drug Therapy for Cancer, Rostov Cancer Research Institute (Rostov-on-Don), Russia. E-mail: Introitus@mail.ru. SPIN-code: 6369-0824.

Kalabanova Elena A., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Drug Therapy for Cancer, Rostov Cancer Research Institute (Rostov-on-Don), Russia. E-mail: alenakalabanova@mail.ru. SPIN-code: 9090-3007.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У НАСЕЛЕНИЯ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

И.Н. Одинцова¹, О.В. Черемисина¹, Л.Ф. Писарева¹, М.Р. Мухамедов¹,
Е.Л. Чойнзонов^{1,2}

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ, г. Томск²

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

Аннотация

Томская область относится к территориям повышенного риска развития злокачественных новообразований, среди которых рак верхних дыхательных путей и гортани составляет 2,0 %. Ежегодно выявляется около 83 случаев заболевания (~70 – у мужчин), при этом число заболевших растет. В 2014 г. стандартизованный показатель заболеваемости РВДП на оба пола составил 7,3 на 100 тыс. населения. У мужчин заболеваемость в 6,7 раза выше, чем у женщин. Наиболее часто и у мужчин (67,7 %), и у женщин (60,0 %) диагностируются опухоли гортани. В структуре смертности от злокачественных новообразований среди опухолей верхних дыхательных путей более значим удельный вес рака гортани (2,0 %). Показатель смертности от этого заболевания составил 2,7 на 100 тыс. населения области. Среди больных, состоящих на учете на конец 2014 г., диагноз рака гортани имели 1,1 %, рака глотки – 0,3 %. Показатель распространенности рака гортани в области меньше, чем в СФО и РФ. При этом остаются низкими показатели выявляемости больных раком глотки и гортани на профилактических осмотрах (5,9 и 1,5 % соответственно) и ранней диагностики (I–II стадия) (5,6 %, и 29,3 % соответственно), высокими – одногодичной летальности (65,2 % и 28,6 %). Внедрение в клиническую практику программы по диагностике предопухолевых заболеваний и раннего рака гортани в Томском НИИ онкологии позволило в 16,3 % случаях выявить ошибки на этапе первичной диагностики, в 20,6 % верифицировать рак гортани и сформировать группу риска развития заболевания.

Ключевые слова: злокачественные новообразования верхних дыхательных путей, эпидемиология, Томская область.

Рак верхних дыхательных путей (С10,11,30,31,32) (РВДП) встречается сравнительно редко, его удельный вес составляет 5–7 % в структуре опухолей всех локализаций. Ежегодно в мире регистрируется свыше 386 тыс. новых случаев РВДП, более 230 тыс. больных умирают от него, и абсолютное число этих больных растет с каждым годом [3, 8, 9]. В России ежегодно более 10,3 тыс. больных впервые ставится диагноз рака верхних дыхательных путей и около 3,6 тыс. пациентов погибает от него [1, 6]. Заболевание представляет собой одну из медико-социальных проблем онкологии в связи с тем, что значительная часть пациентов, получивших лечение, становятся инвалидами, так как более 70 % из них получают специальную терапию при III–IV стадиях заболевания. И это несмотря на визуальную доступность, раннее появление симптомов и длительно развивающийся процесс, который в большинстве случаев лишь на поздних стадиях приобретает агрессивное течение [2, 4].

Лечение на ранних стадиях позволяет обеспечить клиническое выздоровление и возвращение больного к прежнему социальному статусу.

Эффективная система предупреждения и ранней диагностики рака невозможна без эпидемиологических исследований, которые являются одной из обязательных составных частей в комплексе мероприятий противораковой борьбы. Без четкого представления о территориальной распространенности той или иной формы опухоли нельзя решать такие проблемы, как профилактика и раннее выявление злокачественных новообразований. В проведенных ранее исследованиях отмечена территориальная вариабельность значений заболеваемости и смертности в Сибири и на Дальнем Востоке. При этом Томская область относится к территориям с высоким уровнем данных показателей [1, 5].

Цель исследования – анализ уровня заболеваемости и смертности от рака верхних дыхательных путей населения Томской области за период с 2007 по 2014 г.

Материал и методы

В основу исследования положены данные официальной учетно-отчетной медицинской документации Томского онкологического диспансера:

формы № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» и № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» за 2007–14 гг. а также сведения территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Томской области о численности, половозрастном составе и смертности населения (учетная форма № 5 Госкомстата РФ, таблица № С51) [7]. При обработке материала использованы методы онкологической статистики, с применением программы «ОНКОСТАТ».

Результаты исследования и обсуждение

Среди субъектов Российской Федерации Томская область занимает 16-е место по площади и 51-е – по численности населения, входит в состав Сибирского федерального округа. По природно-климатическим условиям располагается в зоне дискомфорта, по антропогенной нагрузке принадлежит к относительно благополучным территориям, входит в число территорий страны, ведущих интенсивную добычу нефти и газа. В составе области выделяют 4 городских округа (Кедровый, Северск, Стрежевой, Томск) и 16 муниципальных районов, 118 поселений, из которых 3 – городские (Асино, Колпашево, Белый Яр); 579 сельских населённых пунктов. На ее территории на 01.01.2014 г. проживало 1070,1 тыс. человек, из них 53,0 % – женщины. Доля городского населения составила 71,6 %, в г. Томске, областном центре, проживает 54,1 % населения области.

За исследуемый период (8 лет) на территории области 33105 больным был поставлен диагноз злокачественного новообразования, в 47,8 % случаев у мужчин, в 64,0 % – у городских жителей. У 671 человека (2,0 %) выявлен рак верхних дыхательных путей и гортани, из них 82,9 % – мужчины, 55,3 % – горожане, 41,9 % – жители г. Томска. В среднем ежегодно выявляется около 83 случаев заболевания (~70 – у мужчин). Число заболевших РВДП в 2014 г. (113 человек) на 27,0 % больше, чем в 2002 г. (89 человек).

В 2014 г. РВДП в структуре онкологической заболеваемости мужского населения региона занял 7-е место (4,5 %) после новообразований предстательной железы (18,2 %), трахеи, бронхов, легкого (17,0 %), кожи (без меланомы) (10,3 %), желудка (7,6 %), ободочной кишки (5,1 %) и гемобластозов (5,0 %), женского – 20-е место (0,8 %). Наиболее часто и у мужчин, и у женщин диагностировались опухоли гортани (С32) – 67,7 и 60,0 % и ротоглотки (С10) – 22,6 и 30,0 % соответственно.

В 2014 г. стандартизованный показатель заболеваемости РВДП на оба пола составил 7,3 (ДИ 5,9–8,7) на 100 тыс. населения. У мужчин заболеваемость в 6,7 раза выше, чем у женщин: 14,8 (ДИ 11,8–17,9) и 2,2 (ДИ 1,2–3,2) ‰ соответственно. В анализируемый период показатели были нестабильны, с тенденцией к снижению у мужчин и росту у женщин (рис. 1).

Среди административных территорий показатели заболеваемости выше областных регистрировались у мужчин Молчановского, Томского, Колпашевского районов; у женщин – Асиновского, Тегульдетского, Шегарского районов. Данная патология не диагностировалась у женщин 4 районов и г. Кедрового (табл. 1).

С возрастом показатели заболеваемости растут, максимум и у мужчин, и у женщин регистрировался в 65–69 лет (73,1 и 7,2 ‰). У мужчин, проживающих в районах области, в возрасте 55 лет и старше показатели заболеваемости статистически значимо выше, чем у горожан: $73,8 \pm 5,4$ и $48,8 \pm 3,2$ ‰, у женщин значимых различий не наблюдается (рис. 2). Средний возраст больных РВДП в области составил 61,3 года, у мужчин – 61,4, у женщин – 61,0 год.

В 2014 г. кумулятивный риск, то есть риск развития РВДП, которому подверглось бы лицо в течение жизни при условии отсутствия всех причин смерти, составил в области на оба пола 0,8 %, для мужчин – 1,8 %, для женщин – 0,2 %.

В структуре смертности от злокачественных новообразований среди опухолей верхних ды-

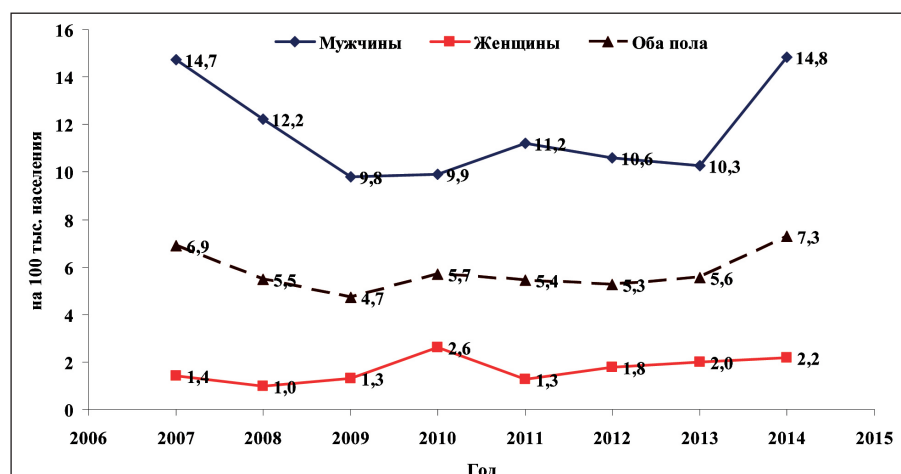


Рис. 1. Динамика показателей заболеваемости раком верхних дыхательных путей населения Томской области

Таблица 1

**Заболеваемость раком верхних дыхательных путей, 2007–2014 гг.
(интенсивный показатель на 100 тыс. населения)**

Территория	Мужчины	Женщины	Оба пола
Томская область	14,1 (12,9–15,4)	2,6 (2,1–3,1)	8,0 (7,3–8,6)
Сельские районы	21,2 (18,6–24,0)	3,5 (2,5–4,6)	12,0 (10,6–13,4)
Александровский р-н	18,3	2,5	9,6
Асиновский р-н	14,1	6,5	10,2
Бакчарский р-н	17,2	3,7	10,3
Верхнекетский р-н	9,0	2,7	5,7
Зырянский р-н	19,0	1,7	9,9
Каргасокский р-н	13,0	3,4	8,1
Кожевниковский р-н	14,5	2,2	8,2
Колпашевский р-н	21,5	3,4	11,8
Кривошеинский р-н	16,8	1,7	8,9
Молчановский р-н	38,7	0	18,5
Парабельский р-н	10,5	0	5,1
Первомайский р-н	17,6	0	8,5
Тегульдетский р-н	17,4	6,8	12,1
Томский р-н	27,1	3,5	14,7
Чаинский р-н	16,3	0	7,9
Шегарский р-н	20,4	7,1	13,5
г. Кедровый	26,1	0	12,1
г. Стрежевой	11,4	1,1	6,1
г. Томск	11,2	2,3	6,4

хательных путей наиболее значим удельный вес рака гортани, который в 2013 г. составил 2,0 % (18-е место). В мужской популяции 3,4 и 3,3 % соответственно (11-е место в структуре). В женской популяции в районах не было зафиксировано случаев смерти от рака гортани, среди горожанок удельный вес этой локализации в структуре смертности составил 0,7 %. Стандартизованный показатель смертности от рака гортани составил 2,67 на 100 тыс населения области, среди территорий СФО этот показатель выше только в Забайкальском и Красноярском краях, выше он

и среднероссийского показателя (РФ, 2013 г. – 1,83 ‰) [4].

На конец 2014 г. в Томском онкологическом диспансере состояли на учёте 21 793 (~2,0 % населения области) пациента со злокачественными новообразованиями, из них 239 (1,1 %) с установленным диагнозом рака гортани, 75 (0,3 %) – рака глотки. Из 314 пациентов 43,6 % больных проживают в районах, 42,4 % – в г. Томске. Показатель распространенности рака гортани в области составил 22,4, глотки – 7,0 на 100 тыс. населения, что ниже, чем в СФО (29,8 и 8,6 ‰) и РФ (30,1 и 11,2 ‰).

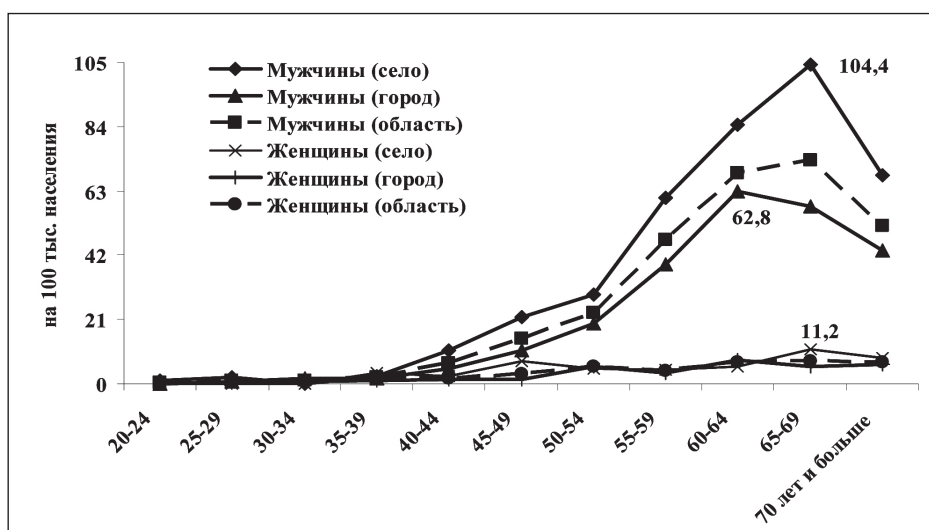


Рис. 2. Повозрастные показатели заболеваемости раком верхних дыхательных путей городского и сельского населения Томской области (ИП на 100 тыс. населения)

Таблица 2

**Результаты комплексного диагностического обследования больных
с хронической патологией гортани**

Диагноз	Количество больных
ХГЛ (диагноз при направлении на обследование)	147 (100 %)
Из них – ХГЛ, рак гортани?	9 (6,1 %)
Результаты обследования	
ХГЛ без дисплазии	68 (46,3 %)
ХГЛ с дисплазией эпителия I–III ст.	46 (31,3 %)
Рак гортани подтвержден	9 (6,1 %)
Рак гортани выявлен при ВЛС	18 (12,2 %)
Рак гортани выявлен при биопсии	6 (4,1 %)
Папилломатоз гортани (диагноз при направлении на обследование)	33 (100 %)
Результаты обследования	
Папилломатоз гортани без дисплазии	11 (33,3 %)
Папилломатоз гортани с дисплазией эпителия I–III ст.	18 (54,5 %)
Рак гортани выявлен	4 (12,2 %)

Результаты лечения находятся в прямой зависимости от стадии заболевания. Ранняя выявляемость этих локализаций остается низкой, особенно при раке глотки, удельный вес больных с I–II стадией этого заболевания составил всего лишь 5,6 %, при раке гортани – 29,3 %, в то время как по РФ эти показатели равны 16,4 и 36,5 % соответственно.

О слабой эффективности организации онкологической помощи этим больным свидетельствует и низкий уровень активной диагностики: выявляемость больных раком глотки и гортани на профилактических осмотрах в области составила 5,9 и 1,5 % соответственно (РФ – 7,5 и 7,3 %). Поздняя диагностика служит причиной высокой смертности больных. Подтверждением этому является показатель летальности на первом году с момента установления диагноза. В 2014 г. в области одногодичная летальность больных раком гортани составила 65,2 % (РФ – 41,3 %), рака гортани – 28,6 % (РФ – 23,9 %). В 2014 г. в лечебно-профилактических учреждениях области 36 больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака глотки и гортани получили специальное лечение по радикальной программе, или 32,4 % от всех впервые взятых на учет, продолжают лечение 13 пациентов. 5-летняя наблюдаемость, по значению которой можно оценить эффективность проведенного лечения и диагностики, составила при раке глотки 45,3 % (РФ – 40,2 %), при раке гортани – 39,3 % (РФ – 54,9 %). При этом среди больных, состоящих на учете 5 лет и более, лица, проживающие в районах, составили при раке глотки 32,4 %, при раке гортани – 47,9 %. Проблемы в организации ранней диагностики и лечения пациентов с РВДП подтверждает показатель летальности наблюдаемого контингента, который по области составил при раке глотки 27,9 % (РФ – 17,0 %), при раке гортани – 14,9 % (РФ – 7,6 %).

В связи с этим в Томском НИИ онкологии была разработана и внедрена в клиническую практику

программа по диагностике предопухолевых заболеваний и раннего рака гортани. За период исследования в институт были направлены из лечебных учреждений Томской области или самостоятельно обратились 240 пациентов с различными хроническими заболеваниями гортани, вне обострения основного заболевания. Из них было 184 (76,6 %) мужчины и 56 женщин (23,4 %). Распределение по возрасту: до 30 лет – 8 (3,3 %), 31–40 лет – 25 (10,4 %), 41–50 лет – 51 (21,3 %), 51–60 лет – 71 (29,6 %), 61–70 лет – 60 (25 %) и старше 70 лет – 25 (10,4 %) пациентов. В плане комплексного обследования больным проводилась видеоларингоскопия (ВЛС) на аппаратах фирмы «Olympus». Забор биопсийного материала для комплексного морфологического исследования выполнялся во всех случаях. В представленный анализ включены результаты обследования пациентов с хроническим гиперпластическим ларингитом (ХГЛ) – 147 наблюдений и единичными папилломами и папилломатозом гортани – 33 больных (табл. 2).

В первой группе больных диагноз направления (ХГЛ) был подтвержден по данным эндоскопического и морфологического исследования в 114 (77,9 %) случаях. При этом у 68 (46,3 %) человек не было выявлено других изменений в слизистой оболочке гортани. В 46 (31,3 %) наблюдениях хронический гиперпластический ларингит сопровождался предопухолевыми изменениями эпителия гортани различной степени тяжести. С диагнозом ХГЛ, подозрение на рак гортани были направлены на обследование 9 (6,1 %) больных, во всех случаях было получено эндоскопическое и морфологическое подтверждение злокачественного процесса – рак гортани I–III стадий.

В 24 (16,3 %) наблюдениях имели место диагностические ошибки на этапе первичной диагностики. У этих больных при комплексном обследовании в Томском НИИ онкологии первоначальный диагноз, установленный в учреждениях общей

лечебной сети – хронический гиперпластический ларингит, – был изменен на рак гортани I–II стадий. Из них в 18 (12,2 %) случаях при видеоларингоскопии были выявлены признаки злокачественной опухоли, которая была морфологически верифицирована как плоскоклеточный рак гортани. В 6 (4,1 %) наблюдениях при эндоскопическом исследовании гортани не было выявлено признаков злокачественного роста, однако при микроскопическом изучении биопсийного материала диагностирован рак *in situ* (табл. 2).

При анализе результатов комплексного обследования больных с диагнозом направления папилломами/папилломатозом гортани (ПГ) установлено, что в 11 (33,3 %) случаях он был подтвержден. В 18 (54,5 %) наблюдениях ПГ сочетались с диспластическими изменениями слизистых оболочек I–III степени, что позволило включить этих больных в группу риска. У 4 (12,1 %) пациентов, направленных с ПГ, при видеоларингоскопии диагностирован рак гортани, результаты эндоскопического исследования были подтверждены данными морфологии. Независимо от первоначального диагноза (ХГЛ или ПГ) все пациенты, включенные в группу риска по раку гортани, находились под динамическим наблюдением в НИИ онкологии. Больные с верифицированным раком гортани получили специальное лечение. Высокий уровень выявления

предопухолевых и злокачественных изменений на фоне хронической патологии гортани, полученный в данном исследовании, свидетельствует о низкой эффективности диагностической работы учреждений общей лечебной сети и слабой онкологической настороженности у врачей первичного звена.

Таким образом, анализ заболеваемости и состояния специализированной помощи больным раком верхних дыхательных путей указывает на несвоевременную диагностику и недостаточно эффективное лечение больных как в районах, так и в городах Томской области. Несмотря на доступность и возможность раннего клинического выявления, известные факторы риска (хронические воспалительные заболевания, курение, профессиональные вредности), несвоевременность диагностики опухолей этих локализаций остается достаточно высокой, что не может не отразиться на результатах лечения. Для оптимизации специализированной помощи данной категории больных в регионе необходимо повышение уровня онкологической настороженности врачей общей практики и их более тесное взаимодействие со специалистами-онкологами региона. Раннее выявление рака и предраковых заболеваний органов верхних дыхательных путей является ключевым фактором, способным повлиять на улучшение результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015.
2. Мухамедов М.Р., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Кульбакин Д.Е., Балацкая Л.Н., Васильев Н.В., Гюнтер В.Э. Современный взгляд на комплексный подход к диагностике, лечению и реабилитации больных раком гортани // Российская оториноларингология. 2012. № 3. С. 78–84.
3. Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Хряпенов А.В. Эпидемиология злокачественных новообразований в мире // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 5. С. 95–101.
4. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 2013.
5. Писарева Л.Ф., Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Одинцова И.Н. Заболеваемость раком гортани в Томской области (1994–2008 гг.) // Якутский медицинский журнал. 2011. № 2. С. 60–63.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014.
7. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2014 года (Статистический бюллетень). М.: ФГГС (РОССТАТ), 2014.
8. Allemani C., Weir H.K., Carreira H., Harewood R., Spika D., Wang X.S., Bannon F., Ahn J.V., Johnson C.J., Bonaventure A., Marcos-Gragera R., Stiller C., Azevedo e Silva G., Chen W.Q., Ogundimu O.J., Rachet B., Soeberg M.J., You H., Matsuda T., Bielska-Lasota M., Storm H., Tucker T.C., Coleman M.P.; CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25, 676, 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) // The Lancet. 2015. Vol. 385 (9972). P. 977–1010. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9.
9. Cancer Incidence in Five Continents // Ed. by D. Forman, F. Bray, D.H. Brewster, C. Gombe Mbalawa, B. Kohler, M. Piñeros, E. Steliarova-Foucher, R. Swaminathan, J. Ferlay Lyon: IARC, 2013. Vol. X. URL: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp164/C15volX_Full.pdf. (28.02.2016).

Поступила 1.12.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Одинцова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: OdintsovaIN@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 4631-9100.

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9579-2691.

Писарева Любовь Филипповна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: PisarevaLF@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 3529-0202.

Мухамедов Марат Рафкатович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: muhamedov@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6780-1498.

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор Томского НИИ онкологии; заведующий кафедрой онкологии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 2240-8730.

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

THE INCIDENCE OF UPPER RESPIRATORY CANCER AMONG THE POPULATION OF TOMSK REGION

I.N. Odintsova¹, O.V. Cheremisina¹, L.F. Pisareva¹, M.R. Mukhamedov¹,
E.L. Choinzonov^{1,2}

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny per., 634009-Tomsk, e-mail: OdintsovaIN@oncology.tomsk.ru¹

Abstract

Tomsk region refers to the areas of increased risk of malignancies, including laryngeal and upper respiratory tract cancers, which account for 2.0 % of all cancer cases. Approximately 83 new cancer cases (70 % in males) are annually diagnosed, with a tendency to increase. In 2014, the standardized incidence rate of upper respiratory tract cancer (URTC) was 7.7 per 100,000 men and women. The incidence rate was 6.7 times higher in men than in women. Laryngeal cancer was the most common malignancy in both men (67.7 %) and women (60.0 %). The age-standardized mortality rate of laryngeal cancer was 2.7 per 100,000 of population. Among patients registered at the end of 2014, 1.1 % patients were diagnosed with laryngeal cancer and 0.3 % with pharyngeal cancer. The laryngeal cancer incidence in the Tomsk region was lower than that in the Russian Federation as a whole. The rates of laryngeal and pharyngeal cancer detection at prophylactic medical examinations remain low (5.9 % and 1.5 %, respectively), and 1-year lethality rates are high (65.2 % and 28.6 %, respectively). Introduction of the program on pre-cancer and early laryngeal cancer detection into routine clinical practice allowed us to identify diagnostic errors in 16.3% of cases, verify laryngeal cancer and to form groups at high risk for laryngeal cancer in 20.6 % of cases.

Key words: cancer of the upper respiratory tract, cancer incidence, Tomsk region.

REFERENCES

1. *Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality)* / Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2015. [in Russian]
2. *Muhammedov M.R., Cheremisina O.V., Choinzonov E.L., Kulbakin D.E., Balatskaya L.N., Vasiliev N.V., Gunther V.E.* The modern view on complex approach when diagnostic, treating and aftercaring in larynx cancer patients // *Rossijskaja otorinolaringologija*. 2012. № 3. P. 78–84. [in Russian]
3. *Odintsova I.N., Pisareva L.F., Khryapenkov A.V.* Worldwide cancer epidemiology // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2015. № 5. P. 95–101. [in Russian]
4. *Paches A.I.* Head and neck tumors. M., 2013. [in Russian]
5. *Pisareva L.F., Zhujkova L.D., Choinzonov E.L., Odintsova I.N.* Larynx cancer morbidity in the Tomsk region (1994–2008) // *Jakutskij medicinskij zhurnal*. 2011. № 2. P. 60–63. [in Russian]
6. *Status of oncological care for the population of Russia in 2013* / Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2014. [in Russian]

7. *The number of the Russian population by sex and age on 1 January 2014* (Statistical Bulletin). M.: FSGS (ROSSTAT), 2014. [in Russian]
8. *Allemani C., Weir H.K., Carreira H., Harewood R., Spika D., Wang X.S., Bannon F., Ahn J.V., Johnson C.J., Bonaventure A., Marcos-Gragera R., Stiller C., Azevedo e Silva G., Chen W.Q., Ogundimu O.J., Rachet B., Soeberg M.J., You H., Matsuda T., Bielska-Lasota M., Storm H., Tucker T.C., Coleman M.P.; CONCORD Working Group.* Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25, 676, 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) // *The Lancet*. 2015. Vol. 385 (9972). P. 977–1010. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9.
9. *Cancer Incidence in Five Continents* // Ed. by D. Forman, F. Bray, D.H. Brewster, C. Gombe Mbalawa, B. Kohler, M. Piñeros, E. Steliarova-Foucher, R. Swaminathan, J. Ferlay Lyon: IARC, 2013. Vol. X. URL: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp164/C15volX_Full.pdf. (28.02.2016).

ABOUT THE AUTHORS

Odintsova Irina Nikolaevna, MD, DSc, Head of Epidemiology Laboratory, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk), Russian Federation. E-mail: OdintsovaIN@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 4631-9100.

Cheremisina Olga Vladimirovna, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk), Russian Federation. E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9579-2691.

Pisareva Ljubov Filippovna, MD, DSc, Professor, Principle Investigator, Epidemiology Laboratory, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk), Russian Federation. E-mail: PisarevaLF@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 3529-0202

Muhammedov Marat Rafkatovich, MD, DSc, Leading researcher, Department head and neck tumors, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: muhammedov@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 6780-1498.

Choinzonov Evgeny Lhamatsirenovich, MD, DSc, Academician of RAS, Professor, Director of the Tomsk Cancer Research Institute; Head of the Department of Oncology, Siberian State Medical University. (Tomsk), Russian Federation. E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 2240-8730.

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-1-37-43

УДК: 616-006.3.04-08-06-056.552]-092.9

ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ И АНТИКАХЕКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА АВРАНА ЛЕКАРСТВЕННОГО (*Gratiola officinalis* L.) У КРЫС С ПЕРЕВИТОЙ САРКОМОЙ 45

Н.А. Наволокин, Д.А. Мудрак, Н.В. Полуконова, С.А. Тычина,
Н.В. Корчаков, А.Б. Бучарская, Г.Н. Маслякова

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»

Минздрава РФ, г. Саратов

410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112, e-mail: navolokin1@rambler.ru

Аннотация

Кахексия является тяжелым осложнением онкологических заболеваний, и пока не существует лекарственных препаратов, позволяющих эффективно бороться с истощением и интоксикацией организма при онкологических заболеваниях. **Цель исследования** – провести оценку противоопухолевой и антикахексической активности водного раствора экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) у крыс в эксперименте *in vivo* с перевитой саркомой 45. **Материал и методы.** Экстракт аврана получен авторским способом и является слабо токсичным для животных. Исследование проводилось на 40 белых крысах-самцах линии Wistar, массой 150 ± 50 г. Животные были разделены на 4 группы (по 10 крыс): контрольная группа; группа сравнения животных с перевитой опухолью без воздействия; группа животных с перевитой опухолью и внутримышечным введением экстракта и группа животных с перевитой опухолью и пероральным введением экстракта. Использована одинаковая доза экстракта – 110 мг/кг. Экстракт вводили ежедневно внутримышечно и перорально через 72 ч после перевивки саркомы 45, также ежедневно оценивали объем опухоли и массу животных. **Результаты.** Экстракт листьев и цветков аврана лекарственного, полученный авторским способом, обладает противоопухолевой активностью, снижая темпы роста опухоли и вызывая выраженные изменения в опухоли, а также оказывает стойкий антикахексический эффект. Индекс торможения опухоли по массе в среднем составил 70,6 %. Внутримышечное введение эффективнее перорального задерживает рост опухоли, но меньше способствует набору массы животных. При обоих способах введения экстракт аврана не оказывает токсического эффекта на периферическую кровь. Ранее нами было установлено, что данный экстракт обладает антиоксидантной активностью, следовательно, антикахексический эффект является патогенетическим, то есть происходит за счет снижения интоксикации. **Выводы.** Экстракт аврана лекарственного обладает широким спектром биологической активности: противоопухолевым, антикахексическим, антиоксидантным действием, кроме того, не является токсичным, поэтому его целесообразно исследовать как перспективное средство для лечения опухолевой кахексии при онкологических заболеваниях, а также кахексии, вызванной другими хроническими заболеваниями.

Ключевые слова: авран лекарственный, саркома, кахексия, кровь, противоопухолевая активность, флавоноид, растительный экстракт.

Кахексия – одно из наиболее тяжелых проявлений и осложнений роста злокачественных новообразований, а также таких заболеваний, как туберкулез, диабет, болезни крови, заболевания эндокринной системы, инфекций и синдрома приобретенного иммунодефицита. Прогрессирование опухолевой кахексии может наблюдаться даже при эффективном лечении противоопухолевыми препаратами, что обусловлено побочными эффектами проводимой терапии, в том числе их миелотоксичностью. Кроме того, кахексия может явиться противопоказанием к назначению радио- и

химиотерапии, а также влиять на эффективность их проведения [17, 18, 22].

Все известные в настоящее время средства для лечения кахексии обладают рядом серьезных недостатков, в том числе большим количеством побочных эффектов; они оказывают только симптоматическое лечение; при длительном применении усугубляют кахексию. Кроме того, ни один противоопухолевый препарат не обладает противокахексическим эффектом, а наоборот, только усугубляет истощение организма, в первую очередь из-за собственной токсичности. Долгое

время считалось, что биофлавоноиды не слишком перспективны в плане противоопухолевой активности. Однако открытие в 2011 г. способности растительного флавоноида Вагонина к активации апоптоза в опухолевых клетках [21] сделало актуальным поиск и других биофлавоноидов, обладающих противоопухолевой активностью. По мнению ряда авторов, флавоноиды служат одной из самых перспективных групп из веществ растительного происхождения для борьбы с онкологическими заболеваниями, так как обладают очень широким спектром биологической активности [2, 4, 10].

Авран лекарственный (*Gratiola officinalis* L.) – травянистое растение семейства Норичниковые, широко распространённое в Евразии и Северной Америке, – использовался ранее только в народной медицине и входил в состав сбора Здренко как симптоматическое средство при лечении папилломатоза мочевого пузыря. Само растение сильно ядовито, и все полученные ранее извлечения из сырья аврана обладали достаточно высокой токсичностью, поэтому при внутреннем применении использовались вместе со слизистыми отварами, с большой осторожностью и под обязательным врачебным контролем [24].

При различных способах извлечений из аврана можно получать биологически активные композиции с различным фармакологическим действием: слабительным, рвотным, спазмолитическим, диуретическим, дигиталисоподобным действием на сердце [24], антиоксидантным [6, 19, 23], противоопухолевым и иммуномодулирующим [5, 8, 12, 15], жаропонижающим, антимикробным, противотуберкулезным [7, 13]. Полученный авторским способом [12, 20] экстракт не является токсичным [1, 6] и, кроме того, способен благоприятно влиять и на состояние красного костного мозга [9]. Ранее антиапоптотический эффект экстракта аврана лекарственного не изучался.

Цель исследования – провести оценку противоопухолевой и антиапоптотической активности водного раствора экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) у крыс в эксперименте *in vivo* с перевитой саркомой 45.

Материал и методы

Материалом исследования послужил экстракт аврана лекарственного, полученного авторским запатентованным способом [11, 20]. В него входят следующие химические вещества: 4-винил-2-метоксифенол; 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-4Н-пиран-4-он; 2,3-дигидробензофуран; 3-фуранкарбоновая кислота; 5-гидроксиметил-2-фуральдегид; этил- α -D-рибозид; 4-пропилфенол; пирокатехин; L-люксоза (пентоза); 6-деоксигексоза L-галактоза; бензоилуксусной кислоты этиловый эфир; гексадекановая кислота (пальмитиновая кислота); гомованилиновая кислота; глюкоза; 1,4-ангидро-D-маннитол;

бензойная кислота; кверцетин и ряд других флавоноидов.

В эксперименте, проводимом в соответствии с руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [14, 16], использовано 40 самцов белых лабораторных крыс, массой 150 ± 50 г, которым подкожно, в область лопатки, имплантировали по 0,5 мл 25 % опухолевой взвеси в растворе Хэнкса саркомы-45, полученной из банка опухолевых штаммов РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Животные с перевиваемой саркомой методом случайной выборки были разделены на три группы по 10 крыс. Первую и вторую группы составили опытные крысы, получавшие водный раствор сухого экстракта аврана перорально и внутримышечно в одинаковой дозировке 110 мг/кг. В третью, группу сравнения, вошли животные с перевиваемой опухолью, но без воздействия. Четвертую группу составили интактные здоровые животные. В опытных группах через 78 ч после трансплантации опухоли крысам вводили раствор экстракта перорально и внутримышечно, ежедневно, в течение двух недель.

Динамику роста опухоли оценивали по изменению ее объема по формуле

$$V = A \times B \times C / 1000 \text{ (мм}^3\text{)},$$

где А – ширина; В – толщина; С – высота опухоли в мм. Измерения проводили электронным штангенциркулем каждый день с начала эксперимента. Также каждый день животное взвешивали для оценки динамики массы тела. Для анализа результатов высчитывали истинную массу животного, вычитая теоретическую массу опухоли (умножая объем опухоли на ее плотность) из массы при взвешивании и изменение истинной массы (дельта):

$$M_{\text{истинная}} = M_{\text{животного}} - V \rho,$$

где М – это масса при взвешивании;

V – объем опухоли; ρ – плотность прививаемой саркомы ($0,83 \text{ г/см}^3$). Дельта массы тела животных определялась путем вычитания массы животного до начала эксперимента из истинной массы животного в день эксперимента.

По окончании опыта (через 2 нед) крыс выводили из эксперимента и для дальнейшего исследования производили забор образцов ткани органов, опухоли, крови. Гистологические препараты делали по стандартным методикам. Окраску мазков крови осуществляли по Романовскому – Гимзе, стандартными методами. Проводили количественную и качественную оценку мазков крови. В мазках крови производили подсчет не менее 100 клеток, а затем вычисляли процентное соотношение клеток и определяли лейкоцитарную формулу [3].

Работу с лабораторными животными осуществляли согласно протоколу исследований, не противоречащих Хельсинкской декларации. Тема и описания экспериментов одобрены этической комиссией ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ (протокол № 13 от 3 мая 2011 г.).

Для обработки полученных данных использовалось статистическое программное обеспечение SPSS v.20.0 с вычислением средней и ее стандартной ошибки, проведением дисперсионного анализа на нормальность распределения. При параметрическом распределении определяли различия при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок, достоверными отличия считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При внутримышечном введении экстракта аврана отмечали статистически значимое ($p < 0,005$) замедление темпов роста перевиваемой саркомы по сравнению с группой животных с опухолью, но без воздействия во все дни измерений. На момент окончания эксперимента объем опухоли в группе с внутримышечным введением экстракта ($5,30 \pm 1,94 \text{ см}^3$) был на 71,6 % меньше ($p < 0,005$), чем в контроле ($18,01 \pm 3,39 \text{ см}^3$). Индекс торможения опухоли по массе в среднем составил 70,6 % (рис. 1).

Опухоль в группе животных без воздействия экстракта была представлена вытянутыми клет-

ками разных размеров и форм, с единичными маленькими некрозами до 400 мкм^2 и единичными митозами в поле зрения (рис. 2а). При обоих способах введения экстракта отмечали выраженный патоморфоз опухоли (III степени): обширные зоны некроза, выраженная степень дистрофии в живых клетках, участки фиброза и дезорганизации соединительной ткани (рис. 2б). При оценке динамики дельты истинной массы тела животных в группе сравнения животных с опухолью отмечали тенденцию к развитию опухолевой кахексии; в ходе эксперимента животные похудели на 18 %.

При введении экстракта аврана, как пероральном, так и внутримышечном, наблюдали стабильные показатели массы тела; по ходу всего эксперимента колебания динамики массы животных были незначительными. Получены следующие данные: истинная масса тела животных с опухолью в группе с пероральным путем введения экстракта аврана увеличилась на 5 % относительно массы на момент начала эксперимента (рис. 3); истинная масса тела животных с опухолью в группе с внутримышечным путем введения экстракта аврана

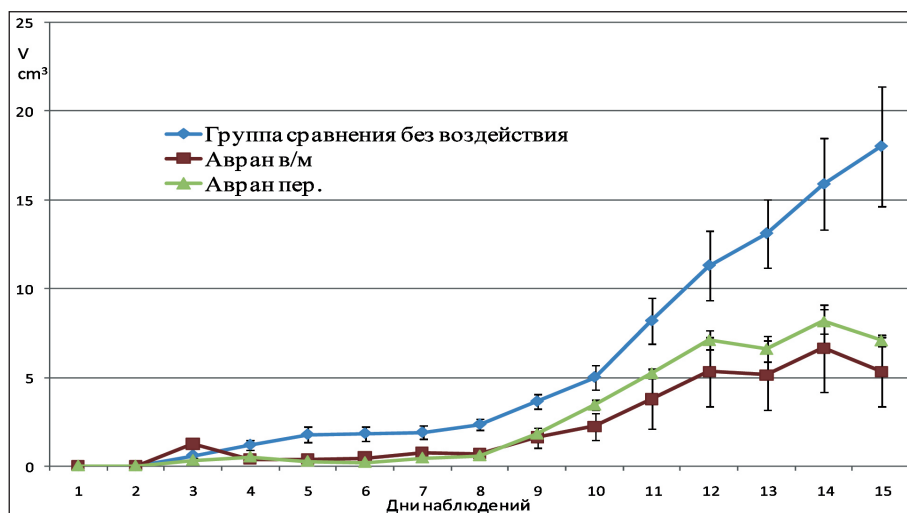


Рис. 1. Динамика роста саркомы 45

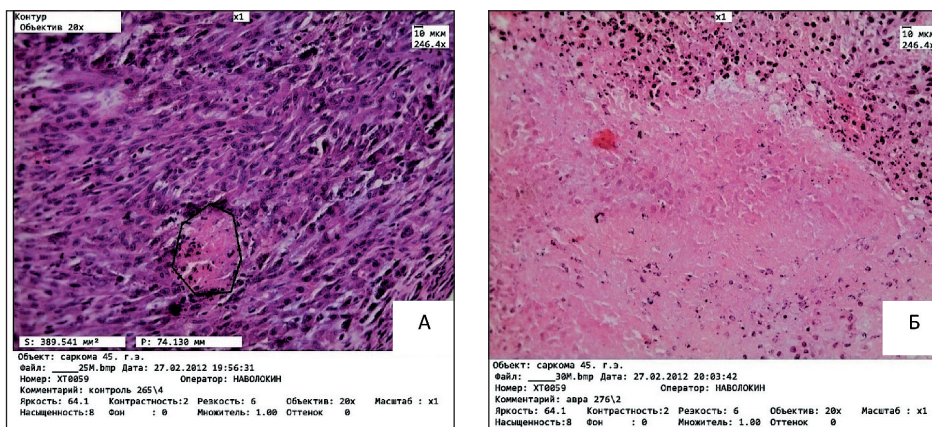


Рис. 2. Микрофото. Морфологическое строение саркомы 45:

А — группа сравнения; Б — при введении экстракта аврана. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 246,4$

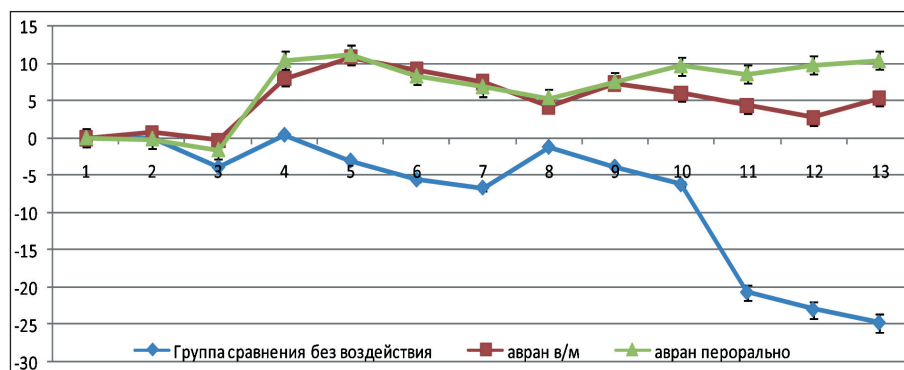


Рис. 3. Динамика дельты массы тела животных с перевитой саркомой 45: по оси ординат – дельта массы животных, а по оси абсцисс – дни измерений

Таблица

Соотношение клеток в лейкоцитарной формуле

Группа	ПЯ, %	СЯ, %	Эозинофилы, %	Базофилы, %	Моноциты, %	Лимфоциты, %
Норма у крыс	1,5 ± 0,5	58,00 ± 1,0	2,0 ± 0,5	0,0 ± 0,0	9,5 ± 0,5	29,0 ± 1,0
Группа сравнения	8,33 ± 0,33 а**	11,33 ± 0,33 а**	2,0 ± 0,57	1,33 ± 0,33	8,0 ± 1,54	69,0 ± 2,64 а**
Внутримышечное введение экстракта	9,66 ± 1,2 а*	14,67 ± 1,67 а**	1,67 ± 0,33	1,0 ± 0,33	8,67 ± 0,67	64,33 ± 3,17 а**
Пероральное введение экстракта	9,33 ± 0,66 а**	15,67 ± 0,88 а**; б*	1,33 ± 0,33	0,33 ± 0,33	5,67 ± 0,89	67,67 ± 2,72 а**

Примечание: значимость отличий определяли между значениями в норме у здоровых животных с группой сравнения без воздействия и экспериментальными группами – (а); крыс с саркомой в группе сравнения и экспериментальными группами – (б); * – значимые отличия (p<0,05); ** – значимые отличия (p<0,01).

увеличилась на 8 % относительно массы на момент начала эксперимента (рис. 3).

Для оценки токсичности проводили оценку состояния периферической крови. При сравнении показателей в контрольной группе и группе сравнения (здоровых животных и животных с перевитой опухолью) статистически достоверно отмечали увеличение палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитов и уменьшение сегментоядерных нейтрофилов в группе животных с опухолью (табл. 1), что явилось следствием токсического действия продуктов распада опухоли на клетки костного мозга.

При пероральном введении экстракта аврана отмечали увеличение количества сегментоядерных лейкоцитов на 38 % по сравнению с группой животных с опухолью без воздействия (p<0,05), но данный показатель крови приближается к таковым у здоровых животных (табл.).

Заключение

Таким образом, экстракт листьев и цветов аврана лекарственного, полученный авторским способом, обладает противоопухолевой активностью, снижает темпы роста перевиваемых опухолей,

вызывая выраженные изменения в опухоли, и, кроме того, оказывает стойкий антикахекический эффект. Индекс торможения опухоли по массе в среднем составил 70,6 %. Внутримышечное введение эффективнее перорального задерживает рост опухоли, но меньше способствует набору массы животных. При обоих способах введения экстракт аврана не оказывает токсического эффекта на периферическую кровь. Ранее нами было установлено, что экстракт обладает антиоксидантной активностью [6, 19, 23], следовательно, можно полагать, что антикахекический эффект экстракта является патогенетическим, т.е. идет за счет снижения интоксикации.

Выводы

Экстракт аврана лекарственного обладает широким спектром биологической активности, в частности противоопухолевым, антикахекическим действием; является нетоксичным, поэтому его целесообразно исследовать как перспективное средство для лечения опухолевой кахексии и онкологических заболеваний, а также кахексии, вызванной другими хроническими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байтман Т.П., Наволокин Н.А. Влияние экстракта аврана лекарственного на лабораторных животных с перивитой саркомой S-45 // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 3, № 2. С. 374.
2. Гольдберг Е.Д., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Амосова Е.Н., Крылова С.Г., Гольдберг В.Е. Растения в комплексной терапии опухолей. М., 2008. 232 с.
3. Инвитро диагностика. Лабораторная диагностика / Под ред. Е.А. Кондрашевой, А.Ю. Островского. М., 2012. 840 с.
4. Корсун В.Ф., Трескунов К.А., Корсун Е.В., Мицкокас А. Лекарственные растения в онкологии. М., 2007. 445 с.
5. Наволокин Н.А., Полуконова Н.В., Бибикина О.А., Полуконова Н.В., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б. Цитоморфологические изменения клеток почки эмбриона свиньи в культуре (sprev-2) при воздействии экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) // Фундаментальные исследования. 2014. № 10-7. С. 1369–1374.
6. Наволокин Н.А., Полуконова Н.В., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б., Дурнова Н.А. Морфология внутренних органов и опухоли лабораторных крыс с перивитым раком печени PC-1 при пероральном введении флавоноидсодержащих экстрактов аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) и кукурузы антоциановой (*Zea mays* L.) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 213–220.
7. Наволокин Н.А., Скворцова В.В., Полуконова Н.В., Манаенкова Е.В., Панкратова Л.Э., Курчатова М.Н., Маслякова Г.Н., Дурнова Н.А. Противотуберкулезная активность экстракта аврана лекарственного (*gratiola officinalis* L.) in vitro // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78, № 4. С. 10–13.
8. Наволокин Н.А., Полуконова Н.В., Мудрак Д.А., Тычина С.А., Воронков М.О., Корчаков Н.В., Бучарская А.Б., Маслякова Г.Н. Сравнение противоопухолевой активности экстракта аврана лекарственного и входящего в его состав кверцетина при интратуморальном введении // Российский биотерапевтический журнал. 2015. Т. 14, № 1. С. 111.
9. Наволокин Н.А., Мудрак Д.А., Тычина С.А., Корчаков Н.В. Изменения костного мозга и крови лабораторных крыс с перивитой саркомой 45 при пероральном введении экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis*) // Вестник РГМУ. 2015. № 2. С. 317.
10. Наволокин Н.А., Полуконова Н.В., Маслякова Г.Н., Скворцова В.В., Байтман Т.П., Бучарская А.Б., Дурнова Н.А. Противоопухолевая активность растительных экстрактов, содержащих биофлавоноиды // Российский биотерапевтический журнал. 2013. Т. 12, № 2. С. 59–59а.
11. Полуконова Н.В., Дурнова Н.А., Курчатова М.Н., Наволокин Н.А., Голиков А.Г. Химический анализ и способ получения новой биологически активной композиции из травы аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) // Химия растительного сырья. 2013. № 4. С. 165–173.
12. Полуконова А.В., Наволокин Н.А., Бибикина О.А. Цитотоксическая активность in vitro экстракта аврана на культуре клеток почек эмбрионов свиньи, зараженных онковирусом // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 3, № 2. С. 375.
13. Полуконова А.В., Наволокин Н.А., Райкова С.В., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б., Дурнова Н.А., Шуб Г.М. Противовоспалительная, жаропонижающая и антимикробная активность флавоноидсодержащего экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78, № 1. С. 34–38.
14. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. М., 2012. Ч. 1. 944 с.
15. Скворцова В.В., Наволокин Н.А. Патоморфоз саркомы S45 при внутримышечном введении флавоноидсодержащего экстракта лабораторным крысам // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 3, № 2. С. 258.
16. Хабриев Р.В. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. 832 с.
17. Dewys W.D., Begg C., Lavin P.T., Band P.R., Bennett J.M., Bertino J.R., Cohen M.H., Douglass H.O.Jr., Engstrom P.F., Ezdinli E.Z., Horton J., Johnson G.J., Moertel C.G., Oken M.M., Perlia C., Rosenbaum C., Silverstein M.N., Skeel R.T., Sponzo R.W., Tormey D.C. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Med. 1980. Vol. 69 (64). P. 491–497.
18. Morley J.E., Thomas D.R., Wilson M.M. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 83 (4). P. 735–743.
19. Navolokin N.A., Polukonova N.V., Maslyakova G.N., Buchar-skaya A.B., Durnova N.A. Effect of extracts of *Gratiola officinalis* and *Zea mays* on the tumor and the morphology of the internal organs of rats with transplanted liver cancer // Russian Open Medical Journal. 2012. Vol. 1 (2). 0203.
20. Polukonova N.V., Kurchatova M.N., Navolokin N.A., Buchar-skaya A.B., Durnova N.A., Maslyakova G.N. A new extraction method of bioflavonoids from poisonous plant (*Gratiola officinalis* L.) // Russian Open Medical Journal. 2014. Vol. 3 (3). 0304. doi: 10.15275/rusomj.2014.0304.
21. Polier G., Ding J., Konkimalla B.V., Eick D., Ribeiro N., Köhler R., Giaisi M., Efferth T., Desaubry L., Krammer P.H., Li-Weber M. Wogonin and related natural flavones are inhibitors of CDK1 that induce apoptosis in cancer cells by transcriptional suppression of Mcl-1 // Cell Death Dis. 2011. Vol. 2 (7):e182. doi: 10.1038/cddis.2011.66.
22. Steinborn W., Anker S.D. Cardiac Cachexia: Pathophysiology and Clinical Implications // Basic Appl. Myol. 2003. Vol. 13 (4) P. 191–201.
23. Tkachenko N., Pravdin A., Terentyuk G., Navolokin N., Kurchatova M., Polukonova N. Inhibitor of photodynamic haemolysis by *Gratiola officinalis* L. Extract // SPIE Proceedings. Saratov Fall Meeting 2014: Optical Technologies in Biophysics and Medicine XVI; Laser Physics and Photonics XVI; and Computational Biophysics. 2015. Vol. 9448. 94480 P. doi:10.1117/12.2179862.
24. Авран лекарственный // AyZdorov.ru: сайт о народной и нетрадиционной медицине [Электронный ресурс]. URL : http://www.ayzdorov.ru/tvtravnik_avran.php (дата последнего обращения: 3.06.2015).

Поступила 10.06.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Наволокин Никита Александрович, ассистент кафедры патологической анатомии; научный сотрудник Центра коллективного пользования НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ (г. Саратов, Российская Федерация). E-mail: navolokin1@rambler.ru. SPIN-код: 9453-6731

Мудрак Дмитрий Андреевич, студент 4-го курса лечебного факультета, лаборант-исследователь Центра коллективного пользования НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ (г. Саратов, Российская Федерация). E-mail: хурпр-wh@mail.ru. SPIN-код: 1600-5866

Полуконова Наталья Владимировна, доктор биологических наук, профессор кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ (г. Саратов, Российская Федерация). E-mail: polukonovanv@yandex.ru. SPIN-код: 1315-2750

Тычина Сергей Александрович, студент 4-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ (г. Саратов, Российская Федерация). E-mail: elessar122@yandex.ru. SPIN-код: 3706-9443

Корчаков Никита Владимирович, студент 4-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ (г. Саратов, Российская Федерация). E-mail: nikikor1994@yandex.ru. SPIN-код: 1764-4810

Бучарская Алла Борисовна, кандидат биологических наук, руководитель Центра коллективного пользования НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ (г. Саратов, Российская Федерация). E-mail: allaalla_72@mail.ru. SPIN-код: 7171-8125

Маслякова Галина Никифоровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ (г. Саратов, Российская Федерация). E-mail: gmaslyakova@yandex.ru. SPIN-код: 3181-8136

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

EVALUATION OF THE ANTITUMOR AND ANTICACHEXIA ACTIVITY OF GRATIOLA OFFICINALIS L. EXTRACT IN RATS WITH TRANSPLANTED SARCOMA 45

N.A. Navolokin, D.A. Mudrak, N.V. Polukonova, S.A. Tychina, N.B. Korchakov, A.B. Bucharskaya, G.N. Maslyakova

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov
112, Bolshaya Kazachia st., 410012-Saratov, Russian Federation, e-mail: navolokin1@rambler.ru

Abstract

Cachexia is a severe complication of cancer and currently there are no drugs that would effectively deal with exhaustion and intoxication in various diseases. **Materials and methods.** In this paper a study and evaluation of the antitumor and anticachexia activities of the extract of *Gratiola officinalis* L. in rats with transplanted sarcoma 45 in experiment in vivo was conducted. *Gratiola officinalis* L. extract is received by patented method and is not toxic to animals. The study was conducted on 40 white male rats line Wistar weighing 150 ± 50 g. Animals were divided into 4 groups (10 rats per group): control group, comparison group with sarcoma without affecting, group with sarcoma with intramuscular and group with sarcoma with oral administration of the extract in a dosage of 110 mg/kg. The extract was administered intramuscularly or orally 72 hours after transplantation of sarcoma 45. The tumor volume and the weight of the animals were assessed daily. **Results.** The extract of leaves and flowers of *Gratiola officinalis* L. obtained by patented method has a strong antitumor activity, reducing the growth rate of the tumor and causing marked changes in the tumor, as well as providing stable anticachexia effect. Index of tumor weight inhibition was 70.6 % on average. Intramuscular administration was more effective in reducing of tumor growth, but less effectively increases the weight of animals than oral administration. In both administration methods *Gratiola officinalis* extract has no toxic effect on peripheral blood. We have previously found that the extract has antioxidant activity so that anticachexia effect is pathogenic, meaning it occurs by reducing toxicity. **Conclusions.** *Gratiola officinalis* extract has a broad spectrum of biological activity, in particular antitumor, anticachexia, it is not toxic, so it is advisable to investigate as a promising tool for the treatment of tumor diseases and cancer cachexia, and cachexia caused by other chronic diseases.

Key words: *Gratiola officinalis* L, sarcoma, cachexia, blood, antitumor activity, flavonoids, plant extract.

REFERENCES

1. Bajtman T.P., Navolokin N.A. Effect of extract of Hauran drug on laboratory animals inoculated with sarcoma S-45 // B'ulleten' medicinskih internet-konferencij. 2013. Vol. 3 (2) P. 374. [in Russian]
2. Gol'dberg E.D., Razina T.G., Zueva E.P., Amosova E.N., Krylova S.G., Gol'dberg V.E. Plants in the treatment of tumors M., 2008. 232 p. [in Russian]
3. In vitro diagnostics. Laboratory diagnosis / Eds. E.A. Kondrasheva, A.Ju. Ostrovskij. M., 2012. 840 p. [in Russian]
4. Korsun V.F., Treskunov K.A., Korsun E.V., Mickonas A. Medicinal plants in oncology. M., 2007. 445 p. [in Russian]
5. Navolokin N.A., Polukonova A.V., Bibikova O.A., Polukonova N.V., Maslyakova G.N., Bucharskaja A.B. Cytomorphological changes pig embryo kidney cells in culture (spev-2) under the action of a medicinal extract of Hauran (*Gratiola officinalis* L.) // The fundamental researches. 2014. № 10-7. P. 1369–1374. [in Russian]
6. Navolokin N.A., Polukonova N.V., Maslyakova G.N., Bucharskaja A.B., Durnova N.A. The morphology of internal organs and tumors in laboratory rats with transplanted liver cancer PC-1 when administered orally flavonoidsoderzhaschih Hauran medicinal extracts (*Gratiola officinalis* L.) and maize anthocyanin (Zea Mays L.) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9 (2). P. 213–220. [in Russian]
7. Navolokin N.A., Skvortsova V.V., Polukonova N.V., Manaenkova E.V., Pankratova L.Je., Kurchatova M.N., Maslyakova G.N., Durnova N.A. Activity against drug extract Hauran (*gratiola officinalis* L.) // Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologija. 2015. Vol. 78 (4). P. 10–13. [in Russian]
8. Navolokin N.A., Polukonova N.V., Mudrak D.A., Tychina S.A., Voronkov M.O., Korchakov N.V., Bucharskaja A.B., Maslyakova G.N. Comparison of antitumor activity of the extract of Hauran drug and being a part of quercetin when administered intratumoralnom // Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2015. Vol. 14 (1). 111 p. [in Russian]
9. Navolokin N.A., Mudrak D.A., Tychina S.A., Korchakov N.V. Changes in bone marrow and blood of laboratory rats with transplanted sarcoma 45 after oral administration of *Gratiola officinalis* // Vestnik RGMU. 2015. № 2. P. 317. [in Russian]
10. Navolokin N.A., Polukonova N.V., Maslyakova G.N., Skvortsova V.V., Bajtman T.P., Bucharskaja A.B., Durnova N.A. Antitumor activity of vegetable extracts containing bioflavonoids // Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2013. Vol. 12 (2). P. 59–59a. [in Russian]
11. Guidelines for conducting pre-clinical trials of drugs. Part one / Ed. A.N. Mironov. M., 2012. 944 p. [in Russian]
12. Polukonova N.V., Durnova N.A., Kurchatova M.N., Navolokin N.A., Golikov A.G. Chemical analysis and a method of producing a new From Biological active composition of medicinal herbs Hauran (*Gratiola officinalis* L.) // Khimija Rastitel'nogo Syr'ja. 2013. № 4. P. 165–173. [in Russian]
13. Polukonova A.V., Navolokin N.A., Bibikova O.A. The cytotoxic activity in vitro extract Hauran cell culture embryonic kidney pigs infected Oncoviruses // B'ulleten' medicinskih internet-konferencij. 2013. Vol. 3 (2). P. 375. [in Russian]
14. Polukonova A.V., Navolokin N.A., Rajkova S.V., Maslyakova G.N., Bucharskaja A.B., Durnova N.A., Shub G.M. Anti-inflammatory , anti-

- pyretic and antimicrobial activity of the extract of Hauran flavonoid-soderzhashego drug (*Gratiola officinalis* L.) // Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologiya. 2015. Vol. 78 (1). P. 34–38. [in Russian]
15. Skvortsova V.V., Navolokin N.A. Pathomorphosis S45 sarcoma when administered intramuscularly flavonoidsoderzhashego extract laboratory rats // Bülleten' medicinskih internet-konferencij. 2013. Vol. 3 (2). P. 258–258. [in Russian]
 16. Habriev R.U. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. M., 2005. 832 p. [in Russian]
 17. Dewys W.D., Begg C., Lavin P.T., Band P.R., Bennett J.M., Bertino J.R., Cohen M.H., Douglass H.O.Jr., Engstrom P.F., Ezdinli E.Z., Horton J., Johnson G.J., Moertel C.G., Oken M.M., Perlia C., Rosenbaum C., Silverstein M.N., Skeel R.T., Sponzo R.W., Tormey D.C. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Med. 1980. Vol. 69 (64). P. 491–497.
 18. Morley J.E., Thomas D.R., Wilson M.M. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 83 (4). P. 735–743.
 19. Navolokin N.A., Polukonova N.V., Maslyakova G.N., Bucharskaya A.B., Durnova N.A. Effect of extracts of *Gratiola officinalis* and *Zea mays* on the tumor and the morphology of the internal organs of rats with transplanted liver cancer // Russian Open Medical Journal. 2012. Vol. 1 (2). 0203.
 20. Polukonova N.V., Kurchatova M.N., Navolokin N.A., Bucharskaya A.B., Durnova N.A., Maslyakova G.N. A new extraction method of bioflavonoids from poisonous plant (*Gratiola Officinalis* L.) // Russian Open Medical Journal. 2014. Vol. 3 (3). 0304. doi: 10.15275/rusomj.2014.0304.
 21. Polier G., Ding J., Konkimalla B.V., Eick D., Ribeiro N., Köhler R., Giais M., Efferth T., Desaubry L., Krammer P.H., Li-Weber M. Wogonin and related natural flavones are inhibitors of CDK9 that induce apoptosis in cancer cells by transcriptional suppression of Mcl-1 // Cell Death Dis. 2011. Vol. 2 (7): e182. doi: 10.1038/cddis.2011.66.
 22. Steinborn W., Anker S.D. Cardiac Cachexia: Pathophysiology and Clinical Implications // Basic Appl. Myol. 2003. Vol. 13 (4). P. 191–201.
 23. Tkachenko N., Pravdin A., Terentyuk G., Navolokin N., Kurchatova M., Polukonova N. Inhibitor of photodynamic haemolysis by *Gratiola officinalis* L. Extract // SPIE Proceedings. Saratov Fall Meeting 2014: Optical Technologies in Biophysics and Medicine XVI; Laser Physics and Photonics XVI; and Computational Biophysics. 2015. Vol. 9448. 94480 P. doi:10.1117/12.2179862.
 24. *Gratiola officinalis* // AyZdorov.ru. URL : http://www.ayzdorov.ru/tvtravnik_avran.php. [in Russian]

ABOUT THE AUTHORS

Navolokin Nikita Aleksandrovich, Lecturer of the Pathological Anatomy Department, Researcher, Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov), Russian Federation. E-mail: navolokin1@rambler.ru. SPIN-code: 9453-6731

Mudrak Dmitry Andreevich, 4th year student of the Medical Faculty, Researcher, Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov), Russian Federation. E-mail: xupypr-wh@mail.ru. SPIN-code: 1600-5866

Polukonova Natalia Vladimirovna, Professor, Department of General Biology, Botany and Pharmacognosy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov), Russian Federation. E-mail: polukonovanv@yandex.ru. SPIN-code: 1315-2750

Tychina Sergey Aleksandrovich, 4th year student of the Medical Faculty, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov), Russian Federation. E-mail: elessar122@yandex.ru. SPIN-code: 3706-9443

Korchakov Nikita Vladimirovich, 4th year student of the Medical Faculty, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov), Russian Federation. E-mail: nikikor1994@yandex.ru. SPIN-code: 1764-4810

Bucharskaya Alla Borisovna, PhD, Head of Department of General Biology, Botany and Pharmacognosy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov), Russian Federation. E-mail: allaalla_72@mail.ru. SPIN-code: 7171-8125

Maslyakova Galina Nikiforovna, Professor, Head of Department of Pathological Anatomy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov), Russian Federation. E-mail: gmaslyakova@yandex.ru. SPIN-code: 3181-8136

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-1-44-48

УДК: 618.146-006.6:616-089+615.28(476)

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ПЕРВИЧНО НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

И.А. Косенко¹, Т.М. Литвинова², О.П. Матылевич¹

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова», г. Минск¹

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск²

223040, Минский р-н, а.г. Лесной, Республика Беларусь. E-mail: lkosenko@tut.by¹

Аннотация

Разработан новый комплексный метод лечения больных местно распространенным раком шейки матки, состоящий из неоадьювантной химиотерапии с химиоэмболизацией 2 маточных артерий, последующим сеансом брахитерапии в дозе 10 Гр и операции гистерэктомия III типа либо экзентерации таза, который позволил добиться резектабельности опухоли в 83,3 % случаев и избежать тяжелых токсических, интраоперационных и послеоперационных осложнений при радикальности хирургического вмешательства, равной 90,5 %. Данный метод обеспечивает удовлетворительные показатели 3-летней общей наблюдаемой выживаемости, выживаемости, свободной от рецидивов, и выживаемости, свободной от метастазов, – 82,3, 84,6 и 88,4 % соответственно.

Ключевые слова: нерезектабельный рак шейки матки, хирургическое лечение, химиотерапия, эмболизация, неоадьювантное лечение, выживаемость.

Основным методом лечения нерезектабельного рака шейки матки (РШМ) является химиолучевая терапия [2, 5]. Однако проведение сочетанной лучевой терапии (СЛТ) по радикальной программе противопоказано при ряде клинических ситуаций, таких как сочетание РШМ с аденомиозом, миомой матки, опухолью яичников, воспалением придатков матки и наличием спаечной болезни после перенесенных ранее операций [3]. В этих случаях показано хирургическое вмешательство, радикальность которого у большинства пациенток с местнораспространенным раком шейки матки (МР РШМ) невозможна либо из-за опухолевой инфильтрации параметральной клетчатки, либо из-за прорастания опухоли в мочево-пузырь или прямую кишку. Подведение канцерцидных дозовых нагрузок чревато опасностью развития тяжелых радиационных повреждений – вези- и ректовагинальные фистулы, некрозы миоматозных узлов, обострение воспалительных процессов в малом тазу с последующим пельвиоперитонитом. Поиск путей реализации хирургического лечения у этих женщин привел к целесообразности применения неоадьювантной химиотерапии (НАХТ), которая не только позволяет уменьшить размеры опухоли до резектабельного состояния, но и повышает абластичность операционного поля и воздействует на микрометастазы рака [7].

Роль неоадьювантной химиотерапии у первично нерезектабельных больных МР РШМ значительно возросла, что связано с появлением новых лекарственных средств и расширением возможностей хирургического метода, вплоть до экзентерации таза, чему способствует в первую очередь техническое перевооружение анестезиологической службы [11]. Многие исследователи склонны рассматривать данный подход как значимую альтернативу химиолучевому методу, хотя ряд вопросов относительно оптимального сочетания химиопрепаратов, а также показаний и противопоказаний к экзентерации таза, которая технически сложна, имеет высокую частоту послеоперационных осложнений и высокую летальность, остаются до конца не решенными [11, 12].

В наших предыдущих исследованиях [4] установлено, что применение у больных МР РШМ внутриартериальной НАХТ до начала лучевой терапии приводит к уменьшению объема опухоли на 40 % и повышает уровень 5-летней выживаемости до 59,3 % при РШМ III стадии. Имеются данные о выполнении НАХТ 134 больным МР РШМ на фоне сочетанной лучевой терапии, у 87 из которых после введения химиопрепаратов (схемы «САР» и «СР») была произведена окклюзия внутренних подвздошных артерий. Полная ремиссия длитель-

ностью в 36 мес была отмечена в 22,4 % случаев, частичная – в 77,6 % [8].

Доказана эффективность проведения внутриартериальной НАХТ с эмболизацией в комбинированном лечении больных раком простаты, легкого, яичников и остеогенной саркомой [1, 6]. Эмболизация маточных артерий с успехом используется достаточно широко в акушерско-гинекологической практике для остановки послеродовых кровотечений и лечения миом матки [9, 13].

Цель исследования – оценить непосредственную и отдаленную эффективность неoadъювантной химиотерапии с химиоэмболизацией маточных артерий с первично нерезектабельным местно распространенным раком шейки матки.

Материал и методы

В основную группу вошли 55 женщин в возрасте от 29 до 60 лет (средний возраст – 44,9 года). Рак шейки матки ПВ стадии был диагностирован у 25 (45,5 %), ПВ – у 28 (50,9 %), IV – у 2 (3,6 %) пациенток. Основным гистотипом явился плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки – 47 (85,5 %), аденогенная карцинома диагностирована в 7 (12,7 %), недифференцированный рак – в 1 (1,8 %) случае.

Комплексный метод лечения включал 2 или 3 курса НАХТ, один из которых сочетался с химиоэмболизацией маточных артерий (ХЭМА), последующим сеансом контактной лучевой терапии (КЛТ) на аппарате «MicroSelectron-HDR» в дозе 10 Гр в точке А и операцией, объем которой зависел от находок во время ревизии. Вопрос об облучении малого таза и парааортальных лимфатических узлов решали после гистологического исследования удаленных тканей. В случае отсутствия резектабельности опухоли через 3 нед после НАХТ с ХЭМА пациентке проводили нестандартный курс СЛТ.

Для химиотерапии использовали цисплатин в сочетании с гемцитабином или доксорубицином. У пациенток, имеющих плоскоклеточный рак, применяли цисплатин и гемцитабин по следующей схеме: цисплатин 70 мг/м² в 1-й день, гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й, 8-й дни. НАХТ ХЭМА проводили во время 2-го курса лечения. В одну артерию цитостатики вводили 19 (34,5 %) женщинам, в обе – 36 (65,5 %). В один маточный сосуд вводили 1000 мг/м² гемцитабина либо по 500 мг/м² – в каждый. При аденокарциноме шейки матки в 1-й день вместе с цисплатином вместо гемцитабина вводили доксорубин – 90 мг/м². В каждую маточную артерию вводили половину суммарной дозы доксорубина. После проведения НАХТ с ХЭМА осуществляли МРТ органов малого таза, гинекологический осмотр женщины, и консилиум врачей решал вопрос о возможности выполнения хирургического вмешательства.

В исследовании оценивали резектабельность опухоли после неoadъювантных воздействий, осложнения и показатели продолжительности жизни пациенток. Изучали общую наблюдаемую выживаемость (ОНВ), а также выживаемость, свободную от рецидивов и метастазов (BCR и BCM). Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием компьютерных пакетов статистических программ STATISTICA (версия 8.0, «StatSoft», США) [10]. Для анализа выживаемости использовался метод Kaplan – Meier.

Результаты исследования и обсуждение

Изучение темпов и полноты регрессии опухоли под влиянием НАХТ выявило их зависимость от чувствительности к химиотерапии, исходных размеров патологического очага и количества курсов лечения. Один курс лечения проведен у 1 (1,8 %) женщины, 2 – у 35 (63,7 %), 3 – у 18 (32,7 %), 4 – у 1 (1,8 %). Опухоль стала резектабельной после одного курса НАХТ у 1 (2,0 %) пациентки, после 2 – у 29 (69,0 %), после 3 – у 12 (28,6 %). Следует отметить, что после НАХТ с химиоэмболизацией двух маточных артерий чаще создавались условия для оперативного вмешательства. После одновременной окклюзии 2 маточных артерий появилась возможность выполнить операцию 30 (83,3 %) из 36 женщин, при химиоэмболизации одного сосуда – у 12 (63,1 %) из 19.

В результате 42 пациентки из 55 (76,4 %) были прооперированы. У 40 из них выполнена гистерэктомия III типа, у 2 – передняя экзентерация таза. При этом у 38 (90,5 %) из 42 женщин оперативное вмешательство было радикальным. Продолжительность операции варьировала от 2 ч 40 мин до 5 ч 20 мин, в среднем – 3 ч 45 мин; экзентерация таза продолжалась 6 ч и 7 ч 35 мин. Средняя кровопотеря – 670 мл. Интраоперационных осложнений не отмечено. В ходе оперативного вмешательства установлено замещение опухолевых инфильтратов фиброзно-склеротическими тканями, что технически осложняло выделение мочеточников из парацервикальных тканей. Ранние послеоперационные осложнения отмечены у 5 (11,9 %) пациенток. Наблюдали атонию мочевыводящих путей – в 5 (11,9 %), некроэпителиит влагалища – в 1 (2,4 %), лимфатические кисты – в 2 (4,8 %) случаях. Остальным 13 больным провели курс СЛТ из-за невозможности операции в силу больших размеров опухоли.

После хирургического вмешательства местно-регионарные рецидивы и отдаленные метастазы появились у 9 (21,4 %) женщин, в 4 (9,5 %) случаях имели место рецидивы в зоне оперативного вмешательства, в 5 (11,9 %) – метастазы в легких и лимфатических узлах. Среди больных, которым после НАХТ с ХЭМА была проведена СЛТ, в ближайшие сроки после лечения у 4 (30,8 %) опухолевый процесс прогрессировал в зоне РШМ, у

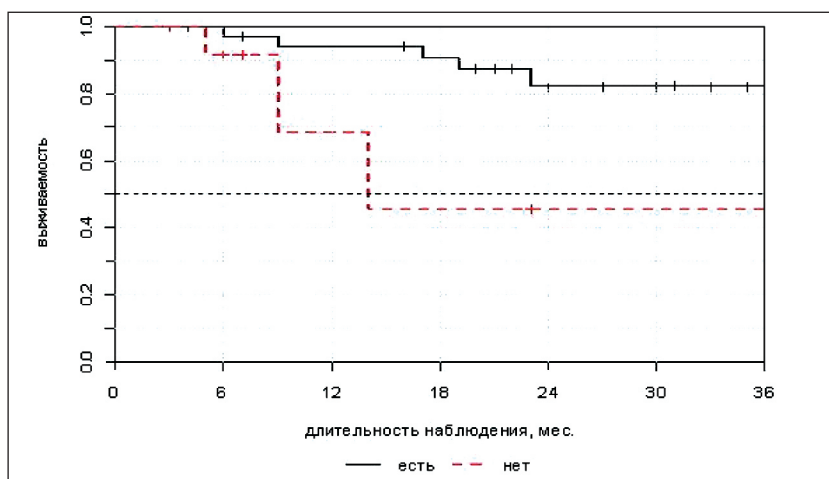


Рис. 1. Общая наблюдаемая выживаемость ОНВ после НАХТ с ХЭМА и операции (есть) или СЛТ (нет)

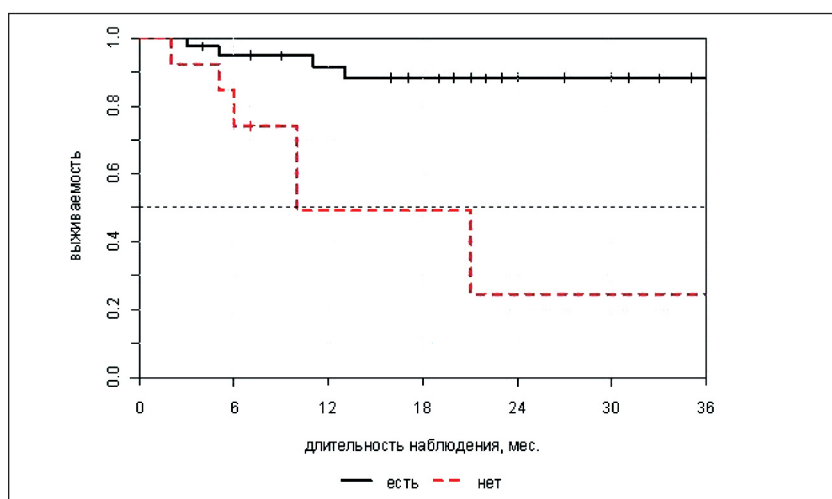


Рис. 2. Выживаемость, свободная от метастазов после НАХТ с ХЭМА и операции (есть) и СЛТ (нет)

1 (7,7%) появились метастазы в лимфатических узлах подмышечной области.

Расчет ОНВ в течение 1, 2 и 3-го года наблюдений (рис. 1) показал, что если после НАХТ с ХЭМА выполняли хирургическое вмешательство, то показатели выживаемости составили $94,0 \pm 4,1 \%$, $82,3 \pm 7,5 \%$ и $82,0 \pm 7,5 \%$, в то время как у больных без операции – $68,8 \pm 20,7 \%$, $45,8 \pm 23,6 \%$ и $45,8 \pm 23,3$ соответственно ($p=0,005$).

Показатель ВСП при выполнении хирургического этапа комбинированного лечения на первом году наблюдения оказался равным $91,1 \pm 4,9 \%$, на втором – $84,6 \pm 6,4 \%$, на третьем – $84,6 \pm 6,4 \%$. При нерезектабельных опухолях у больных, получавших НАХТ с ХЭМА с последующим курсом лучевой терапии, этот же показатель на первом году наблюдения составил 100 %, но резко снижился через 6 мес и через 18 мес после лечения равнялся $66,7 \pm 27,2 \%$ ($p=0,72$).

Погодовая ВСМ у больных после НАХТ, ХЭМА и хирургического вмешательства на первом году наблюдения была равна $91,6 \pm 4,7 \%$, на втором – $88,4 \pm 5,5 \%$, на третьем – $88,4 \pm 5,5 \%$. При не-

резектабельности опухоли годовые показатели ВСМ оказались значительно ниже и составили – $49,4 \pm 22,0 \%$, $24,7 \pm 20,6 \%$ и $24,7 \pm 20,6 \%$ соответственно ($p=0,001$) (рис. 2).

Таким образом, применение НАХТ с одновременной ХЭМА двух маточных артерий при нерезектабельном РШМ обуславливает возможность последующего удаления опухоли у 83,3 % пациенток. Проведение НАХТ, ХЭМА и последующей операции у больных с исходно нерезектабельным РШМ обеспечивает удовлетворительные показатели 3-летней выживаемости (ОНВ, ВСП, ВСМ), которые равны 82,3, 84,6 и 88,4 % соответственно. В случае, если хирургическое вмешательство невыполнимо и проведен нестандартный курс СЛТ, результаты ниже на 52,3, 10,5 и 25,4 % соответственно. Представленный метод лечения показан пациенткам с нерезектабельным РШМ, сочетающимся с аденомиозом, миомой матки, опухолями яичников, воспалением придатков матки и спаечным процессом после перенесенных ранее операций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вашкевич Л.Б. и др. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства при неoadъювантном лечении больных с местно-распространенными саркомами мягких тканей и костей // Актуальные проблемы онкологии и мед. радиологии. Минск, 2000. С. 245–253.
2. Исаев И.Г., Гулиев Э.Г., Акперов К.С. Лучевая терапия рака шейки матки при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах // Евразийский онкологический журнал. Тезисы VII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Казань, 2014. № 3. С. 552–553.
3. Косенко И.А. Рак шейки матки с неблагоприятным прогнозом. Гомель: Гомельский государственный медицинский университет, 2007. 192 с.
4. Косенко И.А. Оптимизация лучевого и комплексного лечения больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Минск, 2000. 44 с.
5. Кравец О.А., Базаева И.Я., Хохлова С.В. Современная стратегия лечения местно-распространенного рака шейки матки // Евразийский онкологический журнал. Тезисы VII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Казань, 2014. № 3. С. 560–561.
6. Переводчикова Н.И. Изменение арсенала противоопухолевых препаратов за последние 15 лет и современные возможности химиотерапии опухолевых заболеваний // Материалы IX Российского онкологического конгресса. М., 2005. С. 64–68.
7. Сабекья И.М., Столярова И.В., Винокуров В.Л. Роль рентгено-эндоваскулярных вмешательств в комбинированном лечении больных местно-распространенным раком шейки матки // Вопросы онкологии. 2004. Т. 50, № 5. С. 590–594.
8. Столярова И.В. Интервенционные радиологические вмешательства у больных раком матки // Материалы научно-практической конференции «Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии». Обнинск, 2002. С. 187–188.
9. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Миома матки. М., 2006. 176 с.
10. Халафян А.А. Статистика 6. Статистический анализ данных. М., 2008. 512 с.
11. Beneditti-Paniti P., Bellati F., Mancini N., Pernice M., Plotti F., Di Donato V., Calcagno M., Zullo M.A., Muzii L., Angioli R. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected stage IVA cervical cancer // Ann. Surg. Oncol. 2007. Vol. 14 (9). P. 2643–2648.
12. Beneditti-Paniti P., Bellati F., Pastore M., Mancini N., Musella A., Pauselli S., Angelucci M., Muzii L., Angioli R. An update in neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer // Gynecol Oncol. 2007. Vol. 107 (1). P. 20–22.
13. Karpenko A.A., Borisova O.G., Gur'eva V.A., Molchanova I.V. Endovascular surgery in the treatment of patients with myoma uteri // Angiol. Sosud. Khir. 2004. Vol. 10 (2). P. 36–39.

Поступила 6.07.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Косенко Ирина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела онкогинекологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Республика Беларусь. E-mail: Ikosenko@tut.by. SPIN-код: 3790-4811.

Литвинова Татьяна Михайловна, доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии Белорусского государственного медицинского университета, Республика Беларусь.

Матылевич Ольга Павловна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела онкогинекологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Республика Беларусь. E-mail: omatylevich@tut.by.

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

NEW OPPORTUNITIES FOR SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH INITIALLY UNRESECTABLE UTERINE CERVIX CANCER

I.A. Kosenko¹, T.M. Litvinova², O.P. Matylevich¹

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk¹

Belarusian State Medical University, Minsk²

223040, Lesnaya, Minsk District, Republic of Belarus. E-mail: Ikosenko@tut.by¹

Abstract

A new multimodality approach has been developed for management of locally advanced cervical cancer, including neoadjuvant chemotherapy with chemoembolization of two uterine arteries, a subsequent brachytherapy treatment at a dose of 10 Gy and type III hysterectomy or pelvic exenteration; this approach has made it possible to attain tumor resectability in 83.3 % of the cases, to avoid severe toxic, intraoperative and postoperative morbidities with a 90.5 % radicality of surgical intervention. This method produces satisfactory rates of 3-year overall observed survival, recurrence-free survival and metastasis-free survival being 82.3 %, 84.6 % and 88.4 % respectively.

Key words: unresectable cervical cancer, surgical treatment, chemotherapy, embolization, neoadjuvant treatment, survival.

REFERENCES

1. Vashkevich L.B. et al. Endovascular interventions for neoadjuvant treatment of patients with locally advanced soft tissue sarcomas and bone // Actual problems of oncology and medical radiology. Minsk, 2000. P. 245–253. [in Russian]
2. Isaev I.G., Guliev E.G., Akperov K.S. Radiation therapy for cervical cancer in the presence of metastatic regional lymph node // Evrazijskij onkologicheskij zhurnal. 2014. № 3. P. 552–553. [in Russian]
3. Kosenko I.A. Cervical cancer with a poor prognosis. Gomel. Gomel State Medical University, 2007. 192 p. [in Russian]

4. *Kosenko I.A.* Optimization of radiation and complex treatment of patients with cervical cancer shirts with poor prognosis: Author. Dis. ... Dr. med. sciences. Minsk, 2000. 44 p. [in Russian]
5. *Kravec O.A., Bazaeva I.Ja., Hohlova S.V.* Современная стратегия лечения местно-распространенного рака шейки матки // Евразийский онкологический журнал. 2014. № 3. P. 560–561. [in Russian]
6. *Perevodchikova N.I.* Change the arsenal of anticancer drugs in the past 15 years, and modern possibilities of chemotherapy of tumor diseases // Proceedings of the IX Russian Congress of the Cancer. M., 2005. P. 64–68. [in Russian]
7. *Sabekija I.M., Stoljarova I.V., Vinokurov V.L.* The role of X-ray endovascular interventions in the combined treatment of patients with locally advanced cervical cancer // Voprosy onkologii. 2004. Vol. 50 (5). P. 590–594. [in Russian]
8. *Stoljarova I.V.* Interventional radiological intervention in patients with uterine cancer // Proceedings of the scientific-practical conference «The role of radiation therapy in gynecologic oncology». Obninsk, 2002. P. 187–188. [in Russian]
9. *Tihomirov A.L., Lubnin D.M.* Uterine fibroids. M., 2006. 176 p. [in Russian]
10. *Halaffan A.A.* Statistica 6. Statistical analysis of the data. M., 2008. 512 p. [in Russian]
11. *Beneditti-Paniti P., Bellati F., Mancini N., Pernice M., Plotti F., Di Donato V., Calcagno M., Zullo M.A., Muzii L., Angioli R.* Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected stage IVA cervical cancer // Ann. Surg. Oncol. 2007. Vol. 14 (9). P. 2643–2648.
12. *Beneditti-Paniti P., Bellati F., Pastore M., Mancini N., Musella A., Pauselli S., Angelucci M., Muzii L., Angioli R.* An update in neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer // Gynecol Oncol. 2007. Vol. 107 (1). P. 20–22.
13. *Karpenko A.A., Borisova O.G., Gur'eva V.A., Molchanova I.V.* Endovascular surgery in the treatment of patients with myoma uteri // Angiol. Sosud. Khir. 2004. Vol. 10 (2). P. 36–39.

ABOUT THE AUTHORS

Kosenko Irina A., MD, Professor, Principal Researcher, Gynecological Oncology Department, N.N. Alexandrov Republic Scientific-Practical Center of Oncology and Medical Radiology, Republic of Belarus. E-mail: Ikosenko@tut.by. SPIN-code: 3790-4811.

Litvinova Tatiana M., MD, DSc, Associate Professor of the Oncology Department, Belarus State Medical University, Republic of Belarus.

Matylevich Olga P., MD, PhD, Leading Researcher, Oncology Department, Belarus State Medical University, Republic of Belarus. E-mail: omatylevich@tut.by.

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВНЕШНИХ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ КАТЕТЕРОВ И ИМПЛАНТИРУЕМЫХ ВЕНОЗНЫХ ПОРТ-СИСТЕМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

М.Ю. Рыков¹, В.Г. Поляков^{1,2}

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр
им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, г. Москва¹

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ,
г. Москва

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: wordex2006@rambler.ru¹

Аннотация

Проведен клинико-экономический анализ эффективности использования различных систем венозного доступа при химиотерапевтическом лечении детей со злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: клинико-экономический анализ, внешние центральные венозные катетеры, имплантируемые венозные порт-системы, злокачественные новообразования у детей.

В реалиях современного состояния экономики с целью повышения стандартов оказания медицинской помощи необходимо сосредоточиться на своевременном внедрении западных разработок в отечественное здравоохранение. Безусловно, для этого требуются значительные материальные затраты и обучение медицинского персонала, однако в конечном итоге это не только позволит повысить выживаемость и качество жизни пациентов, но и сократит расходы средств на лечение.

Именно эти цели преследует клинико-экономический анализ, изучающий соотношение между затратами и эффективностью, безопасностью, качеством жизни при различных схемах лечения заболеваний с учетом использования различного оборудования.

Мы провели клинико-экономический анализ различных систем венозного доступа – внешних центральных венозных катетеров (ВЦВК) и имплантируемых венозных порт-систем (ИВПС). Отметим, что под ВЦВК мы понимаем подключичные катетеры (ПК), т.е. катетеры, проводимые в верхнюю полую вену (ВПВ) через подключичную вену (ПВ), яремные катетеры (ЯК), когда для доступа в ВПВ используется внутренняя яремная вена (ВЯВ), а также бедренные катетеры (БК), когда для доступа в нижнюю полую вену (НПВ) используется бедренная вена (БВ). Конструктивные отличия у этих ВЦВК отсутствуют, и для любого из данных доступов используются стандартные наборы для катетеризации центральных вен (ЦВ).

Учитывая, что за рубежом от практики использования ВЦВК отказались еще в начале 80-х гг.

XX в., актуальность данного исследования очевидна. Более того, в зарубежных клинических рекомендациях подчеркивается, что правая ВЯВ является предпочтительной для доступа в ВПВ, а ПК могут использоваться только при неотложных состояниях и должны быть при первой же возможности заменены на более безопасные системы венозного доступа [9].

Дабы наглядно показать отставание России в этом вопросе, отметим, что еще в 2001 г. в зарубежном журнале была опубликована статья, описывающая 15-летний опыт применения ИВПС, соответственно, их массовое применение началось в 1986 г. [6]. До этого времени при лечении онкологических заболеваний у детей использовались не ПК, а ЯК, РИСС и туннелируемые катетеры J.W. Broviac [10].

Материал и методы

В проведенный нами анализ вошли 2 262 пациента с онкологическими заболеваниями, в возрасте от 2 мес до 17 лет, которым в НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в период с 2010 по 2014 г. с целью проведения ХТ (химиотерапии) были установлены различные системы центрального венозного доступа: 2 099 детям (92,8 %) – 3 930 ВЦВК и 163 детям (7,2%) – 163 ИВПС (табл. 1).

При этом в 2010 г. было имплантировано 3 порт-системы; в 2011 г. – 62; в 2012 г. – 53; в 2013 г. – 6 и в 2014 г. – 39 порт-систем (снижение количества операций в 2013 г. объясняется поломкой С-дуги, необходимой для имплантации порт-систем). До-

Таблица 1

Общая характеристика клинического материала

Показатели	ВЦВК	ИВПС
Годы	2010–2014	2010–2014
Количество пациентов	2099 (92,8%)	163 (7,2%)
Возраст	2 мес – 17 лет	5 мес – 17 лет
Средний возраст	6,1 года	10,5 лет
Общее кол-во установленных систем	3930	163

статочное ли это количество? Для ответа на данный вопрос обратимся к Госпитальному регистру. Согласно его данным, в 2010 г. в НИИ ДОГ было госпитализировано 611 пациентов, из которых 460 были первичными. В 2011 г. – 719 (525 первичных); в 2012 г. – 712 (495 первичных); в 2013 г. – 697 (492 первичных); в 2014 г. – 763 (523 первичных пациента). Однако системы венозного доступа устанавливались лишь тем пациентам, кому проводилось химиотерапевтическое лечение. В 2010 г. таких пациентов было 407, из них 287 первичных; в 2011 г. – 463 (299 первичных); в 2012 г. – 434 (264 первичных); в 2013 г. – 492 (292 первичных) и в 2014 г. – 466 (256 первичных). Отсюда следует, что в 2010 г. лишь 1 % первичных пациентов были имплантированы венозные порты; в 2011 г. – 20,7 %; в 2012 г. – 20 %; в 2013 г. – 2 %; в 2014 г. – 15,2 % первичных пациентов.

Вместе с тем в 2010 г. было установлено 745 ВЦВК; в 2011 г. – 727; в 2012 г. – 774; в 2013 г. – 844; в 2014 г. – 840 ВЦВК. Отметим, что среди них преобладали ПК, доля которых составила 95,2 %. ЯК и БК было установлено значительно меньше – 1,1 и 3,7 % соответственно. Исходя из того, что среднее количество рабочих дней в году – 247, ежедневно в НИИ ДОГ устанавливалось не менее 4 ВЦВК (табл. 2).

Результаты

Клинико-экономическому анализу посвящено большое количество статей и докладов на специализированных зарубежных конгрессах, однако в России интерес к затратам на венозный доступ отсутствует [1–5].

Рассчитаем стоимость установки ВЦВК и имплантации ИВПС на основании «Временного преискуранта платных медицинских услуг ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», утвержденного 01.06.2013 и действовавшего на момент написания статьи, а также на основании тарифов ОМС. Безусловно, предпочтительнее было бы произвести подобные расчеты, исходя из непосредственных затрат, которые несет РОНЦ, однако подобная информация в открытом доступе отсутствует.

Итак, исходя из «Преискуранта» стоимость установки ВЦВК составляет 15 150 руб. и складывается из стоимости самой манипуляции (4 500 руб.), масочной анестезии закисью азота (6 500 руб.), стоимости самого центрального ве-

нозного катетера (1 600 руб.) и рентгенографии грудной полости (1 650 руб.), всегда выполняемой после установки для контроля положения катетера и исключения осложнений, а также описания рентгеновского снимка врачом-рентгенологом (900 руб.). Стоимость имплантации венозного порта составляет 52 000 руб. и складывается из стоимости манипуляции (17 000 руб.), интубационной анестезии (20 000 руб.) и стоимости ИВПС (15 000 руб.).

Обратимся к стоимости услуг по тарифам ОМС. К сожалению, имплантация венозного порта в настоящее время отсутствует среди оказываемых по ОМС услуг, хотя оплачивается в НИИ ДОГ именно из этого источника финансирования. Путем включения в расчеты услуг, максимально приближенных по цене к стоимости имплантации согласно «Временному преискуранту». Однако попытаемся подсчитать затраты на создание венозного доступа исходя из имеющихся в перечне ОМС услуг. Максимально приближена к этой операции «Имплантация частотно-адаптивного кардиостимулятора» стоимостью 9138 руб. «Комбинированная общая анестезия с интубацией трахеи, до 1 часа» стоит 1 868,58 руб. Таким образом, суммарно стоимость имплантации составляет 11 006,58 руб. С учетом стоимости порт-системы – 14 000 руб. – итоговая цена возрастает до 25 006,58 руб.

Рассчитаем стоимость установки ВЦВК. Она складывается из «Катетеризации артерий и вен», стоимостью 260,03 руб., «Анестезиологического пособия (масочный наркоз) при перевязках и других манипуляциях», стоимостью 1 626,16 руб., а также «Рентгенографии органов грудной клетки», стоимостью 274,69 руб. Прибавив к этим суммам стоимость ВЦВК (1 600 руб.), получаем 3 760,88 руб.

По ценам «Временного преискуранта» на установку 3 930 ВЦВК было затрачено 59 539 500 руб., на 163 ИВПС – 8 476 000 руб., что в совокупности составляет 68 015 500 руб. Если для расчета взять стоимость по преискуранту ОМС, то затраты составили 14 780 258,4 руб., 4 076 072,54 руб. и 18 856 330,54 руб. соответственно.

Однако следует учесть и стоимость лечения 18 пневмотораксов, которые развились после катетеризации ЦВ в 2010–2014 гг. Каждому пациенту с этим осложнением рентгенография грудной клетки выполнялась не менее 5 раз. По

Таблица 2

Динамика установки ИВПС и ВЦВК в 2010–2014 гг.

Сравниваемые показатели	Годы					2010–2014 гг.
	2010	2011	2012	2013	2014.	
Всего пациентов	611	719	712	697	763	3 503
Из них первичных	460	525	495	492	523	2 495
Количество госпитализаций	1 362	1 617	1 655	2 164	2 468	9 266
Количество пациентов, получивших ХТ (% от общего количества)	407 (66,7 %)	463 (64,4 %)	434 (60,1 %)	492 (70,6 %)	466 (61 %)	2 262 (64,6 %)
Из них первичных	287	299	264	292	256	1 398
Количество госпитализаций пациентов, получивших ХТ	1 051	1 257	1 231	1 698	1 765	7 002
Количество установленных ВЦВК	745	727	774	844	840	3 930
Из них ПК/ЯК/БК	714/4/27	688/14/25	740/7/27	798/11/35	801/8/31	3741/44/145
Количество установленных ИВПС (% первичных пациентов, получивших ХТ)	3 (1 %)	62 (20,7 %)	53 (20 %)	6 (2 %)	39 (15,2 %)	163 (11,6 %)

тарифам «Временного прейскуранта» стоимость этого исследования для 18 пациентов составит 148 500 руб. Дренирование плевральной полости оценивается в 15 000 руб. для одного пациента, что составит 270 000 руб. для 18 пациентов. Повторная установка ВЦВК стоила 272 700 руб., однако эта цифра не входит в расчеты, поскольку установленные этой группе пациентов катетеры уже включены в приводимую нами статистику. В совокупности лечение этого осложнения у 18 пациентов составило 418 500 руб. По тарифам ОМС дренирование плевральной полости оценивается в 629,06 руб., соответственно, итоговые затраты составили 36 045,18 руб.

Учтем стоимость коррективки такого осложнения, как некорректное расположение дистального конца катетера в венозном русле. Поскольку такая услуга, как коррективка, отсутствует, расчет производится как за работу по установке, которая составляет 4 500 руб. по ценам «Временного прейскуранта» и 260,03 руб. по тарифам ОМС. Таким образом, на коррективку этого осложнения в 2010–2014 гг. было затрачено 3 033 000 руб. или 175 260,22 руб. соответственно.

Таким образом, общая стоимость обеспечения венозного доступа в 2010–2014 гг. составила 68 434 000 руб. по ценам «Временного прейскуранта» и 19 067 635,82 руб. по тарифам ОМС. Однако мы не учитывали стоимость лечения прочих осложнений, возникавших при установке ВЦВК, антибактериальной терапии и игл Губера, необходимых для использования порт-систем. Даже при включении в расчеты этих затрат выгода от использования ИВПС сохраняется. Кроме того, по нашему мнению, минимальные риски развития осложнений, сокращение количества общих анестезий и лучевой нагрузки, а также повышение качества жизни значительно важнее материальных затрат.

Проанализируем затраты, сделав предположение, что всем пациентам, которым было показано химиотерапевтическое лечение, были бы установлены ИВПС. Таковых в 2010–2014 гг. было 2 262, из которых 1 398 первичных. На установку ИВПС всем пациентам, по ценам «Временного прейскуранта», было бы затрачено 117 624 000 руб., первичным – 72 696 000 руб. По тарифам ОМС – 56 564 883,96 руб. и 34 959 198,84 руб. соответственно.

Однако практически всегда имело место превышение допустимых сроков эксплуатации ВЦВК. В случае соблюдения этих сроков каждый курс ХТ требовал бы установки нового ВЦВК, и выгода от внедрения ИВПС была бы очевидна. В самом деле, предположим, что каждому пациенту проводится в среднем 10 курсов ХТ, что требует установки 10 ВЦВК. Затраты на венозный доступ 1 398 первичным пациентам НИИ ДОГ в 2010–2014 гг. по ценам «Временного прейскуранта» составили бы 211 797 000 руб. при использовании ВЦВК и 72 696 000 руб. при использовании ИВПС. При использовании в расчетах тарифов ОМС эти цифры составили бы 52 577 102,4 руб. и 34 959 198,8 руб. То есть выгода составила бы 139 101 000 руб. и 17 617 904 руб. соответственно.

Проанализируем стоимость использования ВЦВК и ИВПС при лечении детей с онкологическими заболеваниями, принимая во внимание реальные потребности в этих системах.

Учитывая, что каждому пациенту ВЦВК устанавливается в среднем 5 раз, затраты на обеспечение венозного доступа по ценам «Временного прейскуранта» составляют 75 750 руб., без учета стоимости лечения осложнений. Таким образом, экономия бюджетных средств при лечении одного пациента с использованием ИВПС составляет не менее 23 750 руб. В большинстве случаев она оказывается еще выше, поскольку частота как интраоперационных, так и эксплуатационных ослож-

нений при использовании ВЦВК существенно и достоверно выше.

Массовое внедрение ИВПС позволит сократить не только ежегодные расходы, но и количество общих анестезий, рентгенологических исследований, а также нагрузку на медицинский персонал. Поскольку количество ежегодно выявляемых первичных детей с онкологическими заболеваниями составляет в среднем 3 000 человек, согласно ценам «Временного прейскуранта», на установку каждому из них за период лечения 5 ВЦВК необходимо затратить 227 250 000 руб., а на имплантацию ИВПС – 156 000 000 руб. Таким образом, экономия при использовании ИВПС составляет 71 250 000 руб.

При использовании для расчетов тарифов ОМС эти цифры составят 56 413 200 руб. и 75 019 740 руб. соответственно. Таким образом, в этом случае использование ВЦВК более выгодно, но менее целесообразно, поскольку не учитывается стоимость лечения осложнений. Однако если предположить, что каждому пациенту ВЦВК устанавливается 10 раз за период лечения, что вполне реально, поскольку, как мы уже отмечали, ВЦВК не должен эксплуатироваться более 1 мес, и пациент не должен выписываться из стационара с внешним центральным венозным катетером, то затраты на использование ВЦВК составят 112 826 400 руб., и выгода от внедрения ИВПС составит 37 806 660 руб. Такая экономия позволит в короткие сроки окупить затраты на закупку С-дуг, необходимых для имплантации венозных порт-систем.

Заключение

Требуется разработать комплекс мер, направленных на изменение сложившейся ситуации. По нашему мнению, он должен включать в себя как модернизацию подготовки врачей на уровне пост-дипломного образования, так и реформирование программы курсов по повышению квалификации уже работающих специалистов.

Важный вопрос – влияние венозного доступа на выполнение клинических рекомендаций по лечению онкологических заболеваний у детей. Очевидно, что использование ВЦВК в значительном числе случаев будет препятствовать их выполнению, поскольку их эксплуатация сопровождается значительным количеством осложнений, что влечет недопустимость рутинного использования этой методики в детской онкологии [8, 10]. Безусловно, это требует разработки протокола по обеспечению венозных доступов при лечении детей с онкологическими заболеваниями по примеру уже используемых в развитых странах [7, 8].

В условиях сложившихся экономических реалий немаловажным аспектом является обоснованность материальных затрат на ту или иную манипуляцию или медицинскую услугу. Как показало наше исследование, не всегда дорогостоящие технологии являются затратными. Во многих случаях они в конечном итоге позволяют экономить бюджетные средства. Поэтому главным условием для модернизации, на наш взгляд, является эффективное и риск-адаптированное управление на всех уровнях здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abstracts from WoCoVA 2010, 1st World Congress on Vascular Access, Amsterdam, The Netherlands, June 16–18 // J. Vasc. Access. 2011. 12 (1). P. 79–98. doi: 10.5301/JVA.2011.6368.
2. Abstracts from WoCoVA 2012, 2nd World Congress on Vascular Access, Amsterdam, The Netherlands, June 27–29 // J. Vasc. Access. 2012. 13 (2). P. 1–40.
3. Abstracts from VAS 8th International Congress, April 25–27, 2013, Prague, Czech Republic // J. Vasc. Access. 2013. 14 (1). P. 1–68.
4. Abstracts from WoCoVA 2014 // J. Vasc. Access. 2014. 15 (3). P. 193–239. doi: 10.5301/jva.5000275.
5. Abstracts from the 9th Congress of the Vascular Access Society // J. Vasc. Access. 2015. 16 (2). e13–e74. doi: 10.5301/jva.5000400.
6. Craus W., Di Giacomo A., Tommasino U., Frezza A., Festa G., Cricri A.M. Totally Implantable Central Venous Access: 15 years' experience in a single unit // J. Vasc. Access. 2001. 2 (4). P. 161–167.

7. Crocoli A., Tornesello A., Pittiruti M., Barone A., Muggeo P., Inserra A., Molinary A.C., Grillenzoni V., Durante V., Cicalese M.P., Zanazzo G.A., Cesaro S. Central venous access devices in pediatric malignancies: a position paper of Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology // J. Vasc. Access. 2015. 16 (2): 130–136. doi: 10.5301/jva.5000314.
8. Kurul S., Saip P., Aydin T. Totally implantable venous-access ports: local problems and extravasation injury // Lancet Oncol. 2002. 3 (11). P. 684–692.
9. Tordoir J., Canaud B., Haage P., Konner K., Fouque D., Kooman J., Martin-Malo A., Pedrini L., Pizzarelli F., Tattersall J., Vennegoor M., Wanner C., ter Wee P., Vanholder R. EBPG on Vascular Access // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. 22 (Suppl. 2). P. ii88 – ii117.
10. Wilson S. Vascular Access: Principles and Practice, Edition 5. USA, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010. 317 p.

Поступила 23.06.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Максим Юрьевич Рыков, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата, НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: wordex2006@rambler.ru. SPIN-код: 7652-0122

Владимир Георгиевич Поляков, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», заведующий отделением опухолей головы и шеи; заведующий кафедрой детской онкологии, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: vgp-04@mail.ru. SPIN-код: 8606-3120

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

CLINICAL ECONOMIC ANALYSIS OF USING EXTERNAL CENTRAL VENOUS CATHETERS AND IMPLANTABLE VENOUS PORT SYSTEMS TO TREAT PEDIATRIC CANCER PATIENTS

M.Yu. Rykov¹, V.G. Polyakov^{1,2}

Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow¹

Russian Medical Academy of Postgraduate Training, Moscow²

24, Kashirskoye Shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: wordex2006@rambler.ru¹

Abstract

A clinical economic analysis of the effectiveness of the use of different systems of venous access for chemotherapy in children with cancer has been carried out.

Key words: clinical economic analysis, external central venous catheters, implantable venous port systems, pediatric cancer.

REFERENCES

1. *Abstracts from WoCoVA 2010, 1st World Congress on Vascular Access*, Amsterdam, The Netherlands, June 16–18 // *J. Vasc. Access*. 2011. 12 (1). P. 79–98. doi: 10.5301/JVA.2011.6368.
2. *Abstracts from WoCoVA 2012, 2nd World Congress on Vascular Access*, Amsterdam, The Netherlands, June 27–29 // *J. Vasc. Access*. 2012. 13 (2). P. 1–40.
3. *Abstracts from VAS 8th International Congress*, April 25–27, 2013, Prague, Czech Republic // *J. Vasc. Access*. 2013. 14 (1). P. 1–68.
4. *Abstracts from WoCoVA 2014* // *J. Vasc. Access*. 2014. 15 (3). P. 193–239. doi: 10.5301/jva.5000275.
5. *Abstracts from the 9th Congress of the Vascular Access Society* // *J. Vasc. Access*. 2015. 16 (2). e13–e74. doi: 10.5301/jva.5000400.
6. *Craus W., Di Giacomo A., Tommasino U., Frezza A., Festa G., Cricri A.M.* Totally Implantable Central Venous Access: 15 years' experience in a single unit // *J. Vasc. Access*. 2001. 2 (4). P. 161–167.
7. *Crocoli A., Tornesello A., Pittiruti M., Barone A., Muggeo P., Inserra A., Molinary A.C., Grillenzoni V., Durante V., Cicalese M.P., Zanazzo G.A., Cesaro S.* Central venous access devices in pediatric malignancies: a position paper of Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology // *J. Vasc. Access*. 2015. 16 (2): 130–136. doi: 10.5301/jva.5000314.
8. *Kurul S., Saip P., Aydin T.* Totally implantable venous-access ports: local problems and extravasation injury // *Lancet Oncol*. 2002. 3 (11). P. 684–692.
9. *Tordoir J., Canaud B., Haage P., Konner K., Fouque D., Kooman J., Martin-Malo A., Pedrini L., Pizzarelli F., Tattersall J., Vennegoor M., Wanner C., ter Wee P., Vanholder R.* EBPG on Vascular Access // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2007. 22 (Suppl. 2). P. ii88 – ii117.
10. *Wilson S.* Vascular Access: Principles and Practice, Edition 5. USA, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010. 317 p.

ABOUT THE AUTHORS

Rykov Maxim Yurievich, MD, PhD, Researcher, Department of Tumors of the Musculoskeletal System, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow), Russian Federation. E-mail: wordex2006@rambler.ru. SPIN-code: 7652-0122

Polyakov Vladimir Georgievich, Academician of RAS, Professor, Deputy Director, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow), Russian Federation. E-mail: vgp-04@mail.ru. SPIN-code: 8606-3120

К ВОПРОСУ ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

**А.З. Азанов¹, А.П. Кошель^{2,3}, С.А. Коломиец¹, О.В. Жаркова¹, С.С. Клоков^{2,3},
К.В. Вялова¹**

ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово¹

ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова», Томская обл., г. Северск²

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск³

636013, Томская обл., г. Северск, пер. Чекист, 3, e-mail: apk@gastro.tomsk.ru²

Аннотация

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 176 больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени, в возрасте от 28 до 84 лет, в том числе 86 мужчин и 90 женщин. Множественное метастатическое поражение выявлено у 79,5 %, солитарное – у 20,5 % пациентов. Циторедуктивные операции выполнены у 30,7 % больных, паллиативные – у 57,9 %, у 5,1 % пациентов оперативное лечение не проводилось. Продолжительность жизни пациентов после симптоматических операций составила в среднем 10,8 мес (1,5–26 мес). Выполнение циторедуктивной операции увеличивает медиану жизни более чем на два месяца – до 13 мес (2–44 мес). Таким образом, целесообразность проведения радикальных оперативных вмешательств у пациентов с колоректальным раком и метастазами в печень подтверждается увеличением средней продолжительности жизни пациентов.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печень, циторедуктивные операции.

Согласно данным Всемирного гастроэнтерологического общества и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы (2008), колоректальный рак (КРР) является широко распространенной в мире патологией с ежегодной заболеваемостью, достигающей 1 млн случаев, и ежегодной смертностью, превышающей 500 000 случаев. По прогнозам WGO Practice Guidelines (2008), абсолютное число случаев КРР в мире в следующие два десятилетия увеличится в результате роста населения в целом и его старения как в развитых, так и в развивающихся странах [9]. В Российской Федерации в структуре онкологической заболеваемости органов пищеварения за последние 20 лет КРР у женщин переместился с 6-го на 4-е место, а у мужчин на 3-е, уступая лишь раку легкого, желудка и молочной железы [8].

За период с 1990 по 2000 г. прирост абсолютного числа заболевших раком ободочной кишки у мужчин составил 18,7 %, у женщин – 18,9 %, а прирост заболевших раком прямой кишки у мужчин составил 16,2 %, у женщин – 6,6 % соответственно. С 2003 по 2013 г. прирост абсолютного числа заболевших раком ободочной кишки составил уже 25,92 % со среднегодовым темпом прироста в 2,27 % у мужчин и 21,67 и 1,94 % у женщин соответственно. Показатели заболеваемости раком ободочной кишки выросли у мужчин с 17,36 до 21,90, а у женщин с 21,62 до 26,27 на 100 000 населения.

Прирост заболевших раком прямой кишки за этот же период составил 19,09 % со среднегодовым темпом прироста в 1,73 % у мужчин, у женщин – 16,82 и 1,54 % соответственно. Показатели заболеваемости раком прямой кишки выросли у мужчин с 16,30 до 19,28, а у женщин – с 15,19 до 17,57 на 100 000 населения [3].

В Кемеровской области также наблюдается стабильный рост заболеваемости злокачественными опухолями ободочной и прямой кишки. По сравнению с 2004 г. заболеваемость колоректальным раком у мужчин и женщин выросла с 30,7 до 40,3 на 100 000 населения в 2014 г. Прирост абсолютного числа заболевших раком ободочной кишки за 10 лет составил 21,5 %, для рака прямой кишки – 28,6 % [5]. Таким образом, колоректальный рак у мужчин и женщин по Кемеровской области в 2014 г. находился на третьем месте в структуре ЗНО (11,3 %), уступая раку легкого (40,5 на 100 000 населения, 11,5 %) и раку молочной железы (41,9 на 100 000 населения, 11,8 %) [5]. При этом до 25 % пациентов с КРР выявляются уже в запущенных стадиях, что существенно влияет на дальнейший прогноз жизни пациента [2]. Так, например, если при I и II стадиях КРР 5-летняя выживаемость достигает до 93 %, то при IV стадии 5-летняя выживаемость составляет менее 10 %, а, по данным некоторых авторов, всего 5–8 % [1].

Цель исследования – обосновать целесообразность выполнения радикальных и циторедуктив-

ных операций у пациентов с метастатическим колоректальным раком.

Материал и методы

Произведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 1 082 пациентов с колоректальным раком, проходивших обследование и лечение в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Кемеровской области «Областной клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ КО ОКОД) с 01.12.2000 по 26.02.2011.

Пациенты были распределены по группам в зависимости от пола, возраста, локализации основного процесса, локализации и распространенности поражения печени, степени радикальности оперативного вмешательства, гистологического заключения, продолжительности жизни. Кривые общей выживаемости пациентов, получивших оперативное лечение, были построены методом Каплана – Мейера [7].

Результаты

Из 1 082 пациентов в исследование были включены 176 (16,3 %) больных с КРР и наличием метастатического поражения печени, которые в силу каких-либо причин не получали лекарственной противоопухолевой терапии по поводу данного заболевания. Среди пациентов было 86 мужчин и 90 женщин в возрасте от 28 до 84 лет, средний возраст пациентов составил 62,7 года. Множественное метастатическое поражение отмечено у 140 (79,5 %) пациентов, из них женщин – 72 (51,4 %), мужчин – 68 (48,6 %). Солитарное

поражение печени имело место у 36 (20,5 %) пациентов, из них женщин – 18 (50 %), мужчин – 18 (50 %). Распределение пациентов по полу, возрасту, локализации первичной опухоли и метастатических очагов представлено в табл. 1–3.

По степени дифференцировки первичной опухоли наблюдалось следующее распределение: умереннодифференцированная аденокарцинома – 124 (70,5 %), высокодифференцированная аденокарцинома – 23 (13,1 %), низкодифференцированная – 15 (8,5 %) больных. По 3 (1,7 %) пациента имели недифференцированную или муцинозную аденокарциному и слизистый рак, плоскоклеточный рак, у 2 (1,1 %) больных диагностирован железисто-плоскоклеточный рак.

Оперативное вмешательство в объеме оптимальной циторедукции выполнено 11 (6,3 %) пациентам, в том числе в 2 случаях – передняя резекция прямой кишки с резекцией левой доли печени; у одного больного – передняя резекция прямой кишки (первым этапом – в ГБУЗ КО ОКОД) с кавальной лобэктомией (вторым этапом – в ГКБ № 3); у одного больного – левосторонняя гемиколэктомия с атипичной резекцией левой доли печени. У 2 больных – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с резекцией правой доли печени; у 2 пациентов – брюшно-анальная резекция с резекцией правой доли печени; у 3 пациентов – операция типа Гартмана, в том числе с расширенной правосторонней гемигепатэктомией (вторым этапом – в ГКБ № 3), атипичной резекцией правой доли печени и с резекцией левой доли печени.

Таблица 1

Распределение пациентов с колоректальным раком IV стадии по полу и возрасту

Группа больных	n	20–40 лет	41–50 лет	51–60 лет	61–70 лет	71 и более лет
Мужчины	86 (49 %)	2 (1,1 %)	3 (1,7 %)	21 (11,9 %)	37 (21 %)	23 (13,1 %)
Женщины	90 (51 %)	3 (1,7 %)	10 (5,7 %)	27 (15,4 %)	35 (19,9 %)	15 (8,5 %)
Всего	176 (100 %)	5 (2,8 %)	13 (7,4 %)	48 (27,3 %)	72 (40,9 %)	38 (21,6 %)

Таблица 2

Распределение пациентов с колоректальным раком IV стадии по локализации основного процесса

Группа больных	n	Слепая и восходящая кишка	Поперечно-ободочная кишка	Нисходящая ободочная кишка	Сигмовидная кишка	Прямая кишка
Мужчины	86 (49 %)	2 (1,1 %)	5 (2,8 %)	2 (1,1 %)	18 (10,3 %)	59 (33,5 %)
Женщины	90 (51 %)	4 (2,3 %)	10 (5,7 %)	3 (1,7 %)	23 (13 %)	50 (28,4 %)
Всего	176 (100 %)	6 (3,4 %)	15 (8,5 %)	5 (2,8 %)	41 (23,3 %)	109 (61,9 %)

Таблица 3

Распределение пациентов с колоректальным раком IV стадии по характеру метастатического поражения печени

Группа больных	n	Солитарные метастазы	Множественные метастазы
Мужчины	86 (49 %)	18 (20,9 %)	68 (70,1 %)
Женщины	90 (51 %)	18 (20 %)	72 (80 %)
Всего	176 (100 %)	36 (20,5 %)	140 (79,5 %)

Паллиативные (циторедуктивные) операции выполнены 54 (30,7 %) пациентам, из них: у 2 пациентов была выполнена правосторонняя; у 3 – левосторонняя гемиколэктомия; у 2 – резекция поперечно-ободочной кишки; у 21 – резекция сигмовидной кишки, операции Гартмана были выполнены у 7 пациентов, у 4 пациентов – передняя резекция прямой кишки, у 10 – брюшно-анальная резекция прямой кишки; у 5 – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки.

Паллиативные (разгрузочные) операции выполнены у 102 (57,9 %) пациентов: сигмостомия – у 59, трансверзостомия – у 31, илеотрансверзостомия – у 9. По одному случаю выполнялась илеосигмостомия, трансверзосигмостомия и трансверзотрансверзостомия. У 9 (5,1 %) пациентов оперативное лечение не проводилось либо по причине отказа пациента от операции, либо по тяжести сопутствующей патологии.

В послеоперационном периоде все пациенты получали стандартную терапию в соответствии с общепринятыми рекомендациями.

Средняя продолжительность жизни после радикальных оперативных вмешательств (удаление первичной опухоли и вторичных очагов в печени) составила 26 мес. После паллиативных вмешательств (удаление первичной опухоли, резекция печени с метастазами) – 13 мес. Наименьшая продолжительность жизни ожидаемо была в группе пациентов после симптоматических вмешательств (наложение обходных анастомозов, наложение колостомы) – 10,8 мес.

Оценка выживаемости пациентов производилась при помощи метода Каплана – Мейера [7]. Медиана кумулятивной выживаемости (МВ) пациентов обоих полов с КРР для всех гистологических форм после радикальных оперативных вмешательств составила 19 мес, средняя продол-

жительность жизни (СПЖ) – 26 мес. Для пациентов после проведенных паллиативных (циторедуктивных) операций МВ составила 9 мес, СПЖ – 13 мес; после проведенных паллиативных (симптоматических) операций МВ – 7,5 мес, СПЖ – 10,8 мес (рис. 1).

Исходя из полученных данных, проведение хирургического вмешательства, даже в виде паллиативных операций (удаление первичной опухоли, резекция печени с метастазами), у пациентов с колоректальным раком IV стадии с метастазами в печень, без дополнительного лекарственного противоопухолевого лечения, может увеличивать продолжительность жизни по сравнению с симптоматическими операциями.

Обсуждение

По данным нашего исследования, в Кемеровской области более половины пациентов с колоректальным раком представляют больные с поражением прямой кишки – 673 (62 %) из 1 082 человек. Практически у каждого пятого пациента с колоректальным раком на дооперационном этапе или интраоперационно выявляется метастатическое поражение печени. В группе риска находятся пациенты с умеренной степенью дифференцировки опухоли, в возрасте от 50 до 80 лет ($62,7 \pm 8,9$ лет), обоего пола.

Основная часть пациентов с метастатическим колоректальным раком представлена больными раком прямой кишки – 61,9 %. Кроме того, полученные данные свидетельствуют о недостаточном скрининге пациентов с предраковыми заболеваниями прямой кишки, а также о низком выявлении пациентов с ранними формами рака при, казалось бы, такой доступности обследования прямой кишки пальцевым и простыми инструментальными методами.

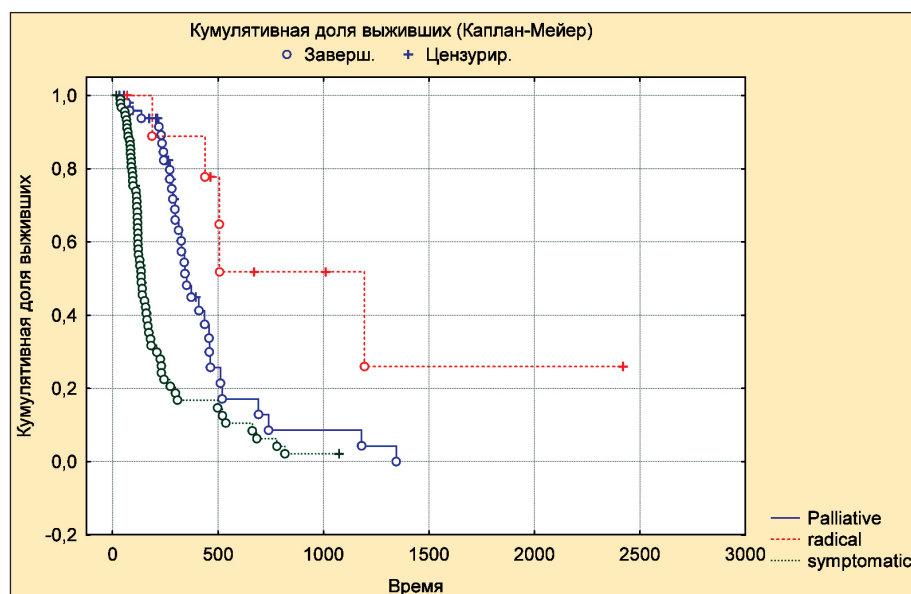


Рис. 1. Показатели пациентов КРР IV стадии в зависимости от вида проведенного оперативного вмешательства

Значительный контингент (79,5 %) составляют пациенты с КРР с множественным вторичным поражением печени, что определяет данные случаи как инкурабельные и требует принятия решения о целесообразности проведения оперативного вмешательства на первом этапе паллиативного лечения. Так, по данным литературы, продолжительность жизни данных пациентов без специальных видов лечения находится в диапазоне от 4,5 до 18 мес. В клиническую практику активно внедряются новые противоопухолевые, в том числе таргетные, препараты, применение которых позволяет существенно продлевать жизнь пациентам с диссеминированным КРР, особенно после циторе-

дуктивных оперативных вмешательств. По данным литературы, уровни 3- и 5-летней выживаемости составили 57,7 и 92,3 % соответственно [6].

Анализ наших данных свидетельствует о том, что продолжительность жизни пациентов после проведения симптоматических операций составляет в среднем 10,8 мес (1,5–26 мес), в то время как выполнение циторедуктивного вмешательства увеличивает ее более чем на два месяца – до 13 мес (2–44 мес). Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности оптимальных циторедуктивных операций у пациентов с КРР не только с солитарным, но и с множественным метастатическим поражением печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Бармина Н.М. Колоректальный рак (заболеваемость, смертность, социально-экономический ущерб) // Российский онкологический журнал. 1999. № 6. С. 40–46.
2. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Циторедуктивные операции (Нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции? // Практическая онкология. 2014. Т. 15, № 2. С. 93–100.
3. Злокачественные новообразования в России в 2013 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 250 с.
4. Колесник Е.А., Хворостовский Р.Р., Лаврик Г.В., Губская В.З. Комбинированное лечение больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени с применением циторедуктивных операций и различных режимов химиотерапии // Онкология. 2008. Т. 10, № 1. С. 155–159.
5. Коломиец С.А., Еремич Н.А., Жаркова О.В. Информационный бюллетень о структуре онкологической службы, кадрах, планово-экономических и качественных показателях работы онкологических

учреждений Кузбасса за 2014 год. Департамент охраны здоровья населения Кемеровской области ГБУЗ КО ОКОД. 2015.

6. Консервативное лечение первичного и метастатического рака печени / Под ред. В.А. Горбуновой. М., 2013. 288 с.

7. Кочетов А.Г., Лянз О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., Терещенко С.Н. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. М., 2012. 42 с.

8. Шаназаров Н.А., Машкин А.М., Батырбеков К.У., Мидленко А.А. Эпидемиологические аспекты колоректального рака на современном этапе // Современные проблемы науки и образования [Электронный ресурс]: электронный научный журнал. 2014. № 3. URL: <http://www.science-education.ru/pdf/2014/3/473.pdf>.

9. Winawer S., Classen M., Lambert R. [et al.]. Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО) и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы: Скрининг колоректального рака. World Gastroenterology Organisation. 2008. 18 с.

Поступила 16.12.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Азанов Артур Закирович, врач-онколог, ГБУЗ Кемеровской области «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Кемерово, Российская Федерация); аспирант кафедры хирургии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: artur_zakir@mail.ru

Кошель Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова», заведующий кафедрой хирургии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: aprk@gastro.tomsk.ru, SPIN-код: 3403-0894

Коломиец Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ Кемеровской области «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Кемерово, Российская Федерация).

Жаркова Ольга Викторовна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача ГБУЗ Кемеровской области «Областной клинический онкологический диспансер» по поликлинической работе (г. Кемерово, Российская Федерация). E-mail: olga_zharkova@rambler.ru

Клоков Сергей Сергеевич, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова» по лечебной работе; доцент кафедры хирургии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: sergeyklov@mail.ru

Вялова Ксения Владимировна, врач-онколог ГБУЗ Кемеровской области «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Кемерово, Российская Федерация); аспирант кафедры хирургии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация).

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

TO THE PROBLEM OF CHOICE OF THE TREATMENT TACTICS IN METASTATIC COLORECTAL CANCER

**A.Z. Azanov¹, A.P. Koshelev^{2,3}, S.A. Kolomiets¹, O.V. Zharkova¹, S.S. Klovov^{2,3},
K.V. Vyalova¹**

Regional Clinical Cancer Center, Kemerovo¹

G.K. Zherlov Medical Center, Seversk²

Siberian State Medical University, Tomsk³

3, Chekist per., 636013-Seversk, Tomsk region, e-mail: apk@gastro.tomsk.ru²

Abstract

Treatment outcomes of 176 colorectal cancer patients with liver metastases were retrospectively analyzed. There were 86 men and 90 women in the age range 28 to 84 years. Multiple metastasis was detected in 79.5 % of patients and solitary metastasis in 20.5 % of patients. Cytoreductive surgery was performed in 30.7 % of patients and palliative surgery in 57.9 %. Surgical treatment was not performed in 5.1% of patients. The median survival time of patients after symptomatic surgeries was 10.8 months (1.5-26 months). Cytoreductive surgery increased the median survival time by more than 2 months (13 months, 2–44 months). Thus, radical surgery for colorectal cancer patients with liver metastases is justified by the increase in the median survival time of the patients.

Key words: colorectal cancer, liver metastases, cytoreductive surgery.

REFERENCES

1. Axel E.M., Barmina H.M. Colorectal cancer (morbidity, mortality, socio-economical impact) // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 1999. № 6. P. 40–46. [in Russian]
2. Afanas'ev S.G., Dobrodeev A.Ju. Cytoreductive surgery (Should the primary tumor be removed? (What is the optimal cytoreduction?) // Prakticheskaja onkologija. 2014. Vol. 15 (2). P. 93–100. [in Russian]
3. Cancer incidence in Russia in 2013 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2015. 250 p. [in Russian]
4. Kolesnik E.A., Khvorostovsky R.R., Lavrik G.V., Gubskaya V.Z. Combined modality treatment including radical surgery and different chemotherapy regimens for colorectal cancer with synchronous liver metastases // Oncology. 2008. Vol. 10 (1). P. 155–159. [in Russian]
5. Kolomiets S.A., Eryemina N.A., Zharkova O.V. Newsletter about the structure of the oncology service, personnel, planning and economic

indicators of Kuzbass cancer institutions in 2014. Health Department of the Kemerovo Region. 2015. [in Russian]

6. Conservative treatment of primary and metastatic liver cancer / Ed. V.A. Gorbunova. M., 2013. 288 p. [in Russian]

7. Kochetov A.G., Lyang O.V., Masenko V.P., Zhirov I.V., Nakonechnikov S.N., Tereshchenko S.N. Methods of statistical data processing: Guidelines for the residents and post-graduates of medical academies and scientific reseraches. M., 2012. 42 c. [in Russian]

8. Shanazarov N.A., Mashkin A.M., Batyrbekov K.U., Midlenko A.A. Current epidemiological aspects of colorectal cancer // Science and education current challenges. 2014. № 3. URL: <http://www.science-education.ru/pdf/2014/3/473.pdf>. [in Russian]

9. Winawer S., Classen M., Lambert R. [et al.]. Practical World Gastroenterology Society management (WGC) and the International Union for the prevention of digestive system cancer: Colorectal cancer screening // World Gastroenterology Organisation. 2008. 18 p. [in Russian]

ABOUT THE AUTHORS

Azanov Artur Z., oncologist, Regional Clinical Cancer Center (Kemerovo), postgraduate of the Surgery Department of Siberian State Medical University (Tomsk). Russia. E-mail: artur_zakir@mail.ru

Koshelev Andrey P., MD, Professor, Head Physician of G.K. Zherlov Medical Center (Seversk), Head of Surgery Department of Siberian State Medical University (Tomsk). Russia. E-mail: apk@gastro.tomsk.ru, SPIN-code: 3403-0894.

Kolomiets Sergey A., MD, PhD, Head Physician, Regional Clinical Cancer Center (Kemerovo). Russia.

Zharkova Olga V., MD, PhD, Deputy Chief Physician, Regional Clinical Cancer Center (Kemerovo). Russia. E-mail: olga_zharkova@rambler.ru

Klovov Sergey S., MD, PhD, Deputy Chief Physician of the G.K. Zherlov Medical Center (Seversk), Associate Professor, Surgery Department, Siberian State Medical University (Tomsk). Russia. E-mail: sergeyklovov@mail.ru

Vyalova Ksenia V., oncologist, Regional Clinical Cancer Center (Kemerovo), postgraduate of the Surgery Department of Siberian State Medical University (Tomsk). Russia.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ КАРЦИНОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ К ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ EGFR

**А.О. Иванцов^{1,2}, Г.А. Янус^{1,2}, Е.Н. Суспицын^{1,2}, Е.И. Анисимова²,
Е.Н. Имянитов^{1,2,3}**

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург¹

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург²

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург³

197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, e-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru¹

Аннотация

Таргетная терапия метастатического рака толстой кишки отличается отсутствием молекулярных маркеров, позволяющих предсказать наличие выраженной чувствительности к специфическому лечению. Вместе с тем для анти-EGFR антител известны надежные маркеры резистентности к терапии. Их определение стало обязательной процедурой, предшествующей назначению соответствующих лекарственных препаратов. «Золотым стандартом» сегодняшнего дня, обозначенным в различных клинических рекомендациях, является анализ всей кодирующей последовательности генов KRAS и NRAS в опухолевой ткани. Мутации в KRAS и NRAS встречаются в 45–65 % карцином толстой кишки. Тем не менее исключение пациентов, в чьих опухолях были обнаружены мутации KRAS и NRAS, не решает полностью проблему отбора больных. Это стимулирует поиск новых предиктивных маркеров. К настоящему моменту практически доказана предиктивная роль мутаций V600E в гене BRAF. Интенсивно изучается роль мутаций и/или нарушений экспрессии генов PIK3CA, PTEN, EREG, AREG, IGF2, а также амплификаций HER2/neu и MET. Ожидается, что работы в данном направлении позволят существенно повысить клиническую и экономическую эффективность лечения рака толстой кишки.

Ключевые слова: аденокарцинома, рак толстой кишки, анти-EGFR антитела, предиктивные маркеры, KRAS, NRAS, BRAF.

Современная онкология располагает широким спектром лекарственных средств для лечения метастатического рака толстой кишки (РТК) [11, 13]. В частности, РТК зачастую демонстрирует заметную чувствительность к цитостатикам: фторурацилу, оксалиплатину и иринотекану. В комбинации с химиотерапией применяются модуляторы ангиогенеза: бевацизумаб и афлиберцепт. Клиническое использование анти-EGFR антител (цетуксимаба, панитумумаба) основывается на представлениях о роли активации данного рецептора в патогенезе рака толстой кишки. Именно внедрение антагонистов EGFR в терапию РТК послужило отправной точкой для интеграции молекулярно-генетических тестов в практическую онкологию.

Статус гена EGFR

Цетуксимаб и панитумумаб взаимодействуют с EGFR, препятствуя его связыванию с лигандом и способствуя быстрой интернализации и

деградации рецептора. Основная часть эффекта моноклональных анти-EGFR антител связана с ослаблением онкогенного сигнала, передающегося от мембраны к ядру. Первоначально обоснованием для применения этих препаратов служило обнаружение признаков выраженной экспрессии EGFR в большинстве случаев РТК (60–80 %) [43]. Предполагалось, что определение уровня экспрессии рецептора посредством иммуногистохимического (ИГХ) анализа послужит надежным предиктивным маркером ответа на терапию цетуксимабом или панитумумабом. Однако уже в ходе первых клинических испытаний терапевтических анти-EGFR антител стало понятно, что данное предположение не соответствует истине: ни присутствие, ни степень выраженности экспрессии EGFR не коррелировали с ответом на терапию [9, 43]. Следует отметить, что отчасти отсутствие предиктивной значимости ИГХ может быть обусловлено не только биологическими, но и методическими причинами [21].

✉ Имянитов Евгений Наумович, evgeny@imyanyitov.spb.ru

Предпринимались попытки связать ответ на цетуксимаб с наличием мутаций в гене EGFR. Установлено, что мутации тирозинкиназного домена EGFR встречаются при РТК редко – в 0,5–1 % случаев [5, 8]. В то же время вплоть до 10–20 % первоначально отвечающих на терапию цетуксимабом больных РТК становятся вторично резистентны к ней в результате появления мутаций во внеклеточном домене EGFR [4, 34, 35]. Эти вновь приобретённые мутации препятствуют связыванию EGFR с цетуксимабом. Практически важно, что частая повторяющаяся мутация p.S492R, обеспечивая устойчивость к цетуксимабу, не ассоциирована с резистентностью опухоли к другому анти-EGFR антителу – панитумумабу [34].

Помимо точковых мутаций в EGFR, в ранних работах оценивалось наличие амплификации этой молекулы. Предполагалось, что амплификация EGFR, подобно амплификации гена HER2/neu при раке молочной железы и раке желудка, может быть ассоциирована с чувствительностью к терапии цетуксимабом. Действительно, амплификация EGFR встречается при РТК [37]. Как правило, опухоли с этой абберацией гетерогенны, амплификация наблюдается не во всех клетках и мало коррелирует с экспрессией EGFR на уровне белка [1, 37, 41]. Достоверное выявление этой аномалии представляется методически непростой задачей [44]. Так или иначе, амплификация EGFR не является обязательным условием для ответа на анти-EGFR терапию [22], хотя данное событие действительно ассоциировано с большей чувствительностью к лечению [23, 50]. Несмотря на длительную историю изучения статуса EGFR [36], тест на амплификацию данного гена пока не стандартизирован и не готов к внедрению в рутинную клиническую практику [23, 44, 50]. Некоторые исследования указывают на роль гиперэкспрессии лигандов EGFR – амфигулина (AREG) и эфирегулина (EREG) – в формировании ответа на лечение [26, 32]. Эти сведения не согласуются с наблюдениями, полученными в ходе лабораторных экспериментов [19]. Возможно, негативной предиктивной ролью обладает экспрессия IGF2, который взаимодействует с рецепторной тирозинкиназой IGF1R, последняя, подобно EGFR, способна запускать онкогенные сигнальные каскады PI3K/Akt и RAS-MAPK [54].

Мутации в генах семейства RAS

Гены семейства RAS (KRAS, NRAS, HRAS) являются ключевыми участниками пролиферативного каскада RAS-MAPK. Мутации в KRAS встречаются при РТК в 30–45 % случаев [8, 15] и ассоциированы с отсутствием эффективности анти-EGFR терапии [3, 24, 30]. Необходимо упомянуть, что ошибочное назначение анти-EGFR терапии больным с мутациями в генах RAS может ухудшать показатели общей и безрецидивной продолжительности жизни пациентов [47]. Наиболее

часто мутации выявляются во втором экзоне гена KRAS – в кодонах 12 и 13, поэтому первоначально тестирование проводилось только по этим позициям. Приблизительно в 6–11 % случаев РТК мутации приходятся на другие кодоны гена, в основном на 59, 61, 117 и 146 [8, 40, 47]. Среди гомологов KRAS, обладающих онкогенными свойствами, в РТК встречаются мутации в NRAS. Частота этих мутаций составляет 4–10 % [8, 15, 47]. Мутации чаще всего находятся в кодонах 61, 12 и 13. «Дополнительные» мутации в генах RAS также являются маркерами резистентности, поэтому «золотым стандартом» считается исследование всей кодирующей последовательности этих двух генов [11, 18, 33, 38, 47]. Малоизученным остается редкий феномен амплификации гена KRAS. Они встречаются менее чем в 1 % РТК, но, возможно, также обеспечивают устойчивость к терапии анти-EGFR антителами [48].

Мутации в гене BRAF

Другим участником каскада RAS-MAPK является онкоген BRAF. Мутации BRAF наблюдаются в 10–12 % РТК [8, 15]. Наиболее частая мутация в этом онкогене — p.V600E. Около 60 % случаев РТК с мутациями p.V600E приходятся на опухоли с микросателлитной нестабильностью и так называемым метилиаторным фенотипом. Эти опухоли, как правило, расположены на правой стороне толстой кишки. Они чаще возникают у женщин и у больных пожилого возраста. Подобно другим опухолям с микросателлитной нестабильностью, эти новообразования в целом характеризуются благоприятным прогнозом. Оставшиеся 40 % BRAF-мутированных РТК развиваются вне связи с микросателлитной нестабильностью и отличаются очень агрессивным течением [46]. Предположение о предиктивной роли мутаций в гене BRAF сделано давно [7, 11, 33]. Оно превосходно укладывается в существующие теоретические представления о пролиферативных сигнальных каскадах. Однако подтвердить роль мутаций в гене BRAF в формировании резистентности к антагонистам EGFR представляется сложным вследствие относительной редкости данного события. Даже опубликованные метаанализы ответа BRAF-мутированных опухолей несколько расходятся по своим выводам: в то время как одни авторы говорят о полной резистентности BRAF-мутированных опухолей к анти-EGFR антителам, другие указывают лишь на уменьшение степени выраженности ответа опухоли на терапию [39, 42]. На небольших сериях больных РТК с мутацией BRAF p.V600E показан выраженный терапевтический эффект комбинации ингибиторов EGFR и мутированного BRAF [2].

Интересно, что роль собственно микросателлитной нестабильности как потенциального предиктивного или прогностического маркера анти-EGFR терапии остаётся неизученной, и

стратификации мутаций BRAF по этому признаку также не проводилось. Известно, что иммунный статус микроокружения опухолей с микросателлитной нестабильностью обладает отличительными особенностями [31]. В то же время эффект терапии анти-EGFR антителами, по крайней мере отчасти, принято объяснять так называемой антителозависимой цитотоксичностью [45]. Потенциально ответ на терапию может различаться в зависимости от наличия или отсутствия микросателлитной нестабильности и соответствующего иммунного статуса микроокружения опухоли.

Мутации p.V600E являются наиболее частым повреждением BRAF при РТК, однако у некоторых больных обнаруживается другая аминокислотная замена – p.D594G [52]. Между тем, возможно, она вызывает уменьшение киназной активности BRAF, связана с благоприятным прогнозом и не способствует резистентности к анти-EGFR терапии [10, 11].

PIK3CA, PTEN, HER2 и MET

В 14–18 % РТК выявляют мутации PIK3CA. Этот ген – каталитическая субъединица киназы PI3K из каскада PI3K/AKT. Чаще всего встречаются мутации в экзоне 9 – p.E542K и p.E545K (~70 %), а также в экзоне 20 – p.H1047R (~30 %) [8, 15]. Мутации в экзоне 9 активируют каталитическую субъединицу PIK3CA вне зависимости от статуса тирозинкиназ, но оставляют возможность ее дополнительной модификации при взаимодействии с RAS белками. Мутации в экзоне 20, наоборот, активируют этот белок независимо от взаимодействия с RAS белками, но допускают дополнительную активацию со стороны тирозинкиназ [14]. Исходя из этого, кажется логичным, что мутации в экзоне 9 обычно встречаются в сочетании с мутациями генов RAS, а генетические повреждения в экзоне 20 возникают независимо [11]. Согласно недавнему метаанализу, мутации в экзоне 20 способствуют резистентности к анти-EGFR терапии, а изолированные дефекты в экзоне 9 могут быть с ней не связаны [20].

В 6–10 % случаев РТК встречаются инактивирующие мутации в гене PTEN – негативном регуляторе каскада PI3K/Akt [8, 15]. Еще чаще наблюдают сниженную экспрессию PTEN. Прогностическая роль сниженной экспрессии и/или инактивирующих мутаций PTEN является предметом интенсивного изучения и дискуссии [16, 32, 51]. В недавно опубликованном метаанализе показана прогностическая значимость утраты экспрессии гена PTEN [51]. Тем не менее тесты на определение статуса PIK3CA и PTEN пока не стали компонентом клинической практики как вследствие недостатка фактической информации, так и по причине недостаточной стандартизации соответствующих лабораторных методик.

Хотя активация гена HER2/neu в РТК открыта много лет назад [37], лишь недавно этот аспект стал

активно изучаться в онкологической колопроктологии. Действительно, примерно в 7 % РТК наблюдаются амплификации или активирующие точковые мутации HER2/neu. Судя по экспериментальным данным, они ассоциированы с резистентностью РТК к анти-EGFR терапии [53]. С другой стороны, активация HER2 может обеспечивать чувствительность опухоли к ингибиторам этого рецептора, в частности к трастузумабу [12] или так называемым малым молекулам [25]. Точковые мутации HER2 встречаются примерно в 15 % РТК, развившихся на фоне синдрома Линча или в результате соматических мутаций в генах, ассоциированных с этим синдромом [28]. Следует заметить, что многие из этих мутаций могут не иметь самостоятельного биологического значения, а отражать «мутационный шум». Еще одна вероятная причина как первичной, так и вторичной резистентности к анти-EGFR терапии – амплификация рецепторной тирозинкиназы MET. Это событие наблюдается в РТК достаточно редко, поэтому его изучение сопряжено со значительными трудностями [6].

Заключение

Детекция кодирующих мутаций в онкогенах KRAS и NRAS стала неотъемлемой частью лабораторного исследования опухолей толстой кишки. Выявление других маркеров пока остаётся предметом экспериментальных исследований, хотя многие из соответствующих тестов имеют шансы на клиническое применение. Продолжают совершенствоваться методические аспекты молекулярной диагностики РТК. Первоначально KRAS/NRAS-тестирование основывалось на аллель-специфической ПЦР [3]. Эта методика отличается уникальной чувствительностью, однако способна выявлять лишь небольшой спектр повторяющихся мутаций. Появление новых требований к анализу полной кодирующей последовательности генов KRAS и NRAS привело к более частому использованию секвенирования по Сэнгеру и/или пиросеквенирования [49]. Однако «классические» методы секвенирования требуют достаточно высокого содержания опухолевых клеток в исследуемом материале – выявить подобные участки опухоли удастся не во всех образцах, поступающих на молекулярное тестирование. Появление принципиально новых методов ДНК-анализа, в частности секвенирования нового поколения, позволило многократно повысить чувствительность детекции мутантных аллелей [17, 27]. Недавние работы указывают на тот факт, что некоторые РТК содержат значимые мутации лишь в небольшом проценте опухолевых клеток, т.е. обладают значительной внутриопухолевой гетерогенностью [17, 29]. Клиническое значение мозаичных мутаций нуждается в дальнейшем изучении [29].

Данная работа поддержана грантом РНФ 14-25-00111.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ålgars A., Lintunen M., Carpén O., Ristamäki R., Sundström J. EGFR gene copy number assessment from areas with highest EGFR expression predicts response to anti-EGFR therapy in colorectal cancer // *Br. J. Cancer*. 2011. Vol. 105 (2). P. 255–262. doi: 10.1038/bjc.2011.223.
2. Ahronian L.G., Sennott E.M., Van Allen E.M., Wagle N., Kwak E.L., Faris J.E., Godfrey J.T., Nishimura K., Lynch K.D., Mermel C.H., Lockerman E.L., Kalsy A., Gurski J.M. Jr., Bahl S., Anderka K., Green L.M., Lennon N.J., Huynh T.G., Mino-Kenudson M., Getz G., Dias-Santagata D., Iafrate A.J., Engelman J.A., Garraway L.A., Corcoran R.B. Clinical Acquired Resistance to RAF Inhibitor Combinations in BRAF-Mutant Colorectal Cancer through MAPK Pathway Alterations // *Cancer Discov*. 2015. Vol. 5 (4). P. 358–367. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-1518.
3. Amado R.G., Wolf M., Peeters M., Van Cutsem E., Siena S., Freeman D.J., Juan T., Sikorski R., Suggs S., Radinsky R., Patterson S.D., Chang D.D. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol*. 2008. Vol. 26 (10). P. 1626–1634. doi: 10.1200/JCO.2007.14.7116.
4. Arena S., Bellosillo B., Siravegna G., Martínez A., Cañadas I., Lazari L., Ferruz N., Russo M., Misale S., González I., Iglesias M., Gavilan E., Corti G., Hobor S., Crisafulli G., Salido M., Sánchez J., Dalmases A., Bellmunt J., De Fabritiis G., Rovira A., Di Nicolantonio F., Albanell J., Bardelli A., Montagut C. Emergence of Multiple EGFR Extracellular Mutations during Cetuximab Treatment in Colorectal Cancer // *Clin. Cancer Res*. 2015. Vol. 21 (9). P. 2157–2166. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2821.
5. Barber T.D., Vogelstein B., Kinzler K.W., Velculescu V.E. Somatic mutations of EGFR in colorectal cancers and glioblastomas // *N. Engl. J. Med*. 2004. Vol. 351 (27). P. 2883.
6. Bardelli A., Corso S., Bertotti A., Hobor S., Valtorta E., Siravegna G., Sartore-Bianchi A., Scala E., Cassingena A., Zecchin D., Apicella M., Migliardi G., Galimi F., Lauricella C., Zanon C., Perera T., Veronese S., Corti G., Amatu A., Gambacorta M., Diaz L.A. Jr., Sausen M., Velculescu V.E., Comoglio P., Trusolino L., Di Nicolantonio F., Giordano S., Siena S. Amplification of the MET receptor drives resistance to anti-EGFR therapies in colorectal cancer // *Cancer Discov*. 2013. Vol. 3 (6). P. 658–673. doi: 10.1158/2159-8290.
7. Benvenuti S., Sartore-Bianchi A., Di Nicolantonio F., Zanon C., Moroni M., Veronese S., Siena S., Bardelli A. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies // *Cancer Res*. 2007. Vol. 67 (6). P. 2643–2648.
8. *Cancer Genome Atlas Network*. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer // *Nature*. 2012. Vol. 487 (7407). P. 330–337. doi: 10.1038/nature11252.
9. Chung K.Y., Shia J., Kemeny N.E., Shah M., Schwartz G.K., Tse A., Hamilton A., Pan D., Schrag D., Schwartz L., Klimstra D.S., Fridman D., Kelsen D.P., Saltz L.B. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry // *J. Clin. Oncol*. 2005. Vol. 23 (9). P. 1803–1810.
10. Cremolini C., Di Bartolomeo M., Amatu A., Antoniotti C., Moretto R., Berenato R., Perrone F., Tamborini E., Aprile G., Lonardi S., Sartore-Bianchi A., Fontanini G., Milione M., Lauricella C., Siena S., Falcone A., de Braud F., Loupakis F., Pietrantonio F. BRAF codons 594 and 596 mutations identify a new molecular subtype of metastatic colorectal cancer at favorable prognosis // *Ann. Oncol*. 2015. Vol. 26 (10). P. 2092–2097. doi: 10.1093/annonc/mdv290.
11. De Roock W., Claes B., Bernasconi D., De Schutter J., Biesmans B., Fountzilas G., Kalogeras K.T., Kotoula V., Papamichael D., Laurent-Puig P., Penault-Llorca F., Rougier P., Vincenzi B., Santini D., Tonini G., Cappuzzo F., Frattini M., Molinari F., Saletti P., De Dosso S., Martini M., Bardelli A., Siena S., Sartore-Bianchi A., Tabernero J., Macarulla T., Di Fiore F., Gangloff A.O., Ciardiello F., Pfeiffer P., Qvortrup C., Hansen T.P., Van Cutsem E., Piessevaux H., Lambrechts D., Delorenzi M., Tejpar S. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis // *Lancet Oncol*. 2010. Vol. 11 (8). P. 753–762. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70130-3.
12. Disel U., Germain A., Yilmaz B., Abali H., Bolat F.A., Yelensky R., Elvin J.A., Lipson D., Chmielecki J., Wang K., Stephens P.J., Ross J.S., Miller V.A., Ali S.M., George T.J. Jr. Durable clinical benefit to trastuzumab and chemotherapy in a patient with metastatic colon adenocarcinoma harboring ERBB2 amplification // *Oncoscience*. 2015. Vol. 2 (6). P. 581–584.
13. Fakih M.G. Metastatic colorectal cancer: current state and future directions // *J. Clin. Oncol*. 2015. Vol. 33 (16). P. 1809–1824. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7633.
14. Flanagan J.U., Shepherd P.R. Structure, function and inhibition of the phosphoinositide 3-kinase p110α enzyme // *Biochem. Soc. Trans*. 2014. Vol. 42 (1). P. 120–124. doi: 10.1042/BST20130255.
15. Forbes S.A., Beare D., Gunasekaran P., Leung K., Bindal N., Boutselakis H., Ding M., Bamford S., Cole C., Ward S., Kok C.Y., Jia M., De T., Teague J.W., Stratton M.R., McDermott U., Campbell P.J. COSMIC: exploring the world's knowledge of somatic mutations in human cancer // *Nucleic Acids Res*. 2015. Vol. 43 (Database issue). P. D805–811. doi: 10.1093/nar/gku1075.
16. Frattini M., Saletti P., Romagnani E., Martin V., Molinari F., Ghisletta M., Camponovo A., Etienne L.L., Cavalli F., Mazzucchelli L. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients // *Br. J. Cancer*. 2007. Vol. 97 (8). P. 1139–1145.
17. Haley L., Tseng L.H., Zheng G., Dudley J., Anderson D.A., Azad N.S., Gocke C.D., Eshleman J.R., Lin M.T. Performance characteristics of next-generation sequencing in clinical mutation detection of colorectal cancers // *Mod. Pathol*. 2015. Vol. 28 (10). P. 1390–1399. doi: 10.1038/modpathol.2015.86.
18. Hecht J.R., Douillard J.Y., Schwartzberg L., Grothey A., Kopetz S., Rong A., Oliner K.S., Sidhu R. Extended RAS analysis for anti-epidermal growth factor therapy in patients with metastatic colorectal cancer // *Cancer Treat. Rev*. 2015. Vol. 41 (8). P. 653–659. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.05.008.
19. Hobor S., Van Emburgh B.O., Crowley E., Misale S., Di Nicolantonio F., Bardelli A. TGFα and amphiregulin paracrine network promotes resistance to EGFR blockade in colorectal cancer cells // *Clin. Cancer Res*. 2014. Vol. 20 (24). P. 6429–6438. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0774.
20. Huang L., Liu Z., Deng D., Tan A., Liao M., Mo Z., Yang X. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody-based therapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of the effect of PIK3CA mutations in KRAS wild-type patients // *Arch. Med. Sci*. 2014. Vol. 10 (1). P. 1–9. doi: 10.5114/aoms.2014.40728.
21. Hutchinson R.A., Adams R.A., McArt D.G., Salto-Tellez M., Jasani B., Hamilton P.W. Epidermal growth factor receptor immunohistochemistry: new opportunities in metastatic colorectal cancer // *J. Transl. Med*. 2015. Vol. 13. P. 217. doi: 10.1186/s12967-015-0531-z.
22. Italiano A., Follana P., Caroli F.X., Badetti J.L., Benchimol D., Garnier G., Gugenheim J., Haudebourg J., Kessler F., Lesbats G., Lledo G., Roussel J.F., Pedetout F., François E. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors for which FISH analysis does not detect an increase in EGFR gene copy number // *Ann. Surg. Oncol*. 2008. Vol. 15 (2). P. 649–654.
23. Jiang Z., Li C., Li F., Wang X. EGFR gene copy number as a prognostic marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab or panitumumab: a systematic review and meta analysis // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 2. P. e56205. doi: 10.1371/journal.pone.0056205.
24. Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J., O'Callaghan C.J., Tu D., Tebbutt N.C., Simes R.J., Chalchal H., Shapiro J.D., Robitaille S., Price T.J., Shepherd L., Au H.J., Langer C., Moore M.J., Zalcberg J.R. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 359 (17). P. 1757–1765. doi: 10.1056/NEJMoa0804385.
25. Kavuri S.M., Jain N., Galimi F., Cottino F., Leto S.M., Migliardi G., Searleman A.C., Shen W., Monsey J., Trusolino L., Jacobs S.A., Bertotti A., Bose R. HER2 Activating Mutations Are Targets for Colorectal Cancer Treatment // *Cancer Discov*. 2015. Vol. 5 (8). P. 832–841. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-1211.
26. Khambata-Ford S., Garrett C.R., Meropol N.J., Basik M., Harbison C.T., Wu S., Wong T.W., Huang X., Takimoto C.H., Godwin A.K., Tan B.R., Krishnamurthi S.S., Burris H.A. 3rd, Poplin E.A., Hidalgo M., Baselga J., Clark E.A., Mauro D.J. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab // *J. Clin. Oncol*. 2007. Vol. 25 (22). P. 3230–3237.
27. Kidess E., Heirich K., Wiggan M., Vysotskaia V., Visser B.C., Marziali A., Wiedenmann B., Norton J.A., Lee M., Jeffrey S.S., Poultides G.A. Mutation profiling of tumor DNA from plasma and tumor tissue of colorectal cancer patients with a novel, high-sensitivity multiplexed mutation detection platform // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6 (4). P. 2549–2561.
28. Kloth M., Ruessler V., Engel C., Koenig K., Pfeiffer M., Mariotti E., Kuenstlinger H., Florin A., Rommerscheidt-Fuss U., Koitzsch U., Wodtke C., Ueckerthof F., Holzapfel S., Aretz S., Propping P., Loeffler M., Merkelbach-Bruse S., Odenthal M., Friedrichs N., Heukamp L.C., Zander T., Buettner R. Activating ERBB2/HER2 mutations indicate susceptibility to pan-HER inhibitors in Lynch and Lynch-like colorectal cancer // *Gut*. 2015. pii: gutjnl-2014-309026. doi: 10.1136/gutjnl-2014-309026.
29. Laurent-Puig P., Pekin D., Normand C., Kotsopoulos S.K., Nizard P., Perez-Toralla K., Rowell R., Olson J., Srinivasan P., Le Corre D., Hor T., El Harrak Z., Li X., Link D.R., Bouché O., Emile J.F., Landi B., Boige V., Hutchison J.B., Taly V. Clinical relevance of KRAS-mutated subclones detected with picodroplet digital PCR in advanced colorectal cancer treated with anti-EGFR therapy // *Clin. Cancer Res*. 2015. Vol. 21 (5). P. 1087–1097. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0983.

30. Lièvre A., Bachet J.B., Le Corre D., Boige V., Landi B., Emile J.F., Côté J.F., Tomicic G., Penna C., Ducreux M., Rougier P., Penault-Llorca F., Laurent-Puig P. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66 (8). P. 3992–3995.
31. Llosa N.J., Cruise M., Tam A., Wicks E.C., Hechenbleikner E.M., Taube J.M., Blosser R.L., Fan H., Wang H., Lubner B.S., Zhang M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Vogelstein B., Sears C.L., Anders R.A., Pardoll D.M., Housseau F. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints // *Cancer Discov.* 2015. Vol. 5 (1). P. 43–51. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863.
32. Llovet P., Sastre J., Ortega J.S., Bando I., Ferrer M., García-Alfonso P., Donnay O., Carrato A., Jiménez A., Aranda E., León A., Grávalos C., Cámara J.C., Feliú J., Sanchiz B., Caldés T., Diaz-Rubio E. Prognostic Value of BRAF, PI3K, PTEN, EGFR Copy Number, Amphiregulin and Epiregulin Status in Patients with KRAS Codon 12 Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Receiving First-Line Chemotherapy with Anti-EGFR Therapy // *Mol. Diagn. Ther.* 2015. Vol. 19 (6). P. 397–408. doi: 10.1007/s40291-015-0165-0.
33. Loupakis F., Ruzzo A., Cremolini C., Vincenzi B., Salvatore L., Santini D., Masi G., Stasi I., Canestrari E., Rulli E., Floriani I., Bencardino K., Galluccio N., Catalano V., Tonini G., Magnani M., Fontanini G., Basolo F., Falcone A., Graziano F. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer // *Br. J. Cancer.* 2009. Vol. 101 (4). P. 715–721. doi: 10.1038/sj.bjc.6605177.
34. Montagut C., Dalmases A., Bellosillo B., Crespo M., Pairet S., Iglesias M., Salido M., Gallen M., Marsters S., Tsai S.P., Minoche A., Ses-hagiri S., Serrano S., Himmelbauer H., Bellmunt J., Rovira A., Settleman J., Bosch F., Albanell J. Identification of a mutation in the extracellular domain of the Epidermal Growth Factor Receptor conferring cetuximab resistance in colorectal cancer // *Nat. Med.* 2012. Vol. 18 (2). P. 221–223. doi: 10.1038/nm.2609.
35. Morelli M.P., Overman M.J., Dasari A., Kazmi S.M., Mazard T., Vilar E., Morris V.K., Lee M.S., Herron D., Eng C., Morris J., Kee B.K., Janku F., Deaton F.L., Garrett C., Maru D., Diehl F., Angenendt P., Kopetz S. Characterizing the patterns of clonal selection in circulating tumor DNA from patients with colorectal cancer refractory to anti-EGFR treatment // *Ann. Oncol.* 2015. Vol. 26 (4). P. 731–736. doi: 10.1093/annonc/mdv005.
36. Moroni M., Veronese S., Benvenuti S., Marrapese G., Sartore-Bianchi A., Di Nicolantonio F., Gambacorta M., Siena S., Bardelli A. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study // *Lancet Oncol.* 2005. Vol. 6 (5). P. 279–286.
37. Ooi A., Takehana T., Li X., Suzuki S., Kunitomo K., Iino H., Fujii H., Takeda Y., Dobashi Y. Protein overexpression and gene amplification of HER-2 and EGFR in colorectal cancers: an immunohistochemical and fluorescent in situ hybridization study // *Mod. Pathol.* 2004. Vol. 17 (8). P. 895–904.
38. Peeters M., Douillard J.Y., Van Cutsem E., Siena S., Zhang K., Williams R., Wizeorek J. Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31 (6). P. 759–765. doi: 10.1200/JCO.2012.45.1492.
39. Pietrantonio F., Petrelli F., Coiu A., Di Bartolomeo M., Borgonovo K., Maggi C., Cabiddu M., Iacovelli R., Bossi I., Lonati V., Ghilardi M., de Braud F., Barni S. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis // *Eur. J. Cancer.* 2015. Vol. 51 (5). P. 587–594. doi: 10.1016/j.ejca.2015.01.054.
40. Piton N., Lonchamp E., Nowak F., Sabourin J.C., KRAS group. Real-Life Distribution of KRAS and NRAS Mutations in Metastatic Colorectal Carcinoma from French Routine Genotyping // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2015. Vol. 24 (9). P. 1416–1418. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0059.
41. Razis E., Pentheroudakis G., Rigakos G., Bobos M., Kouvatsas G., Tzaida O., Makatsoris T., Papakostas P., Bai M., Goussia A., Samantas E., Papamichael D., Romanidou O., Efstratiou I., Tsolaki E., Psyrri A., De Rooch W., Bafaloukos D., Klouvas G., Tejpar S., Kalogeris K.T., Pectasides D., Fountzilas G. EGFR gene gain and PTEN protein expression are favorable prognostic factors in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 140 (5). P. 737–748. doi: 10.1007/s00432-014-1626-2.
42. Rowland A., Dias M.M., Wiese M.D., Kichenadasse G., McKinnon R.A., Karapetis C.S., Sorich M.J. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer // *Br. J. Cancer.* 2015. Vol. 112 (12). P. 1888–1894. doi: 10.1038/bjc.2015.173.
43. Saltz L.B., Meropol N.J., Loehrer P.J. Sr., Needle M.N., Kopit J., Mayer R.J. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22 (7). P. 1201–1208.
44. Sartore-Bianchi A., Fieuws S., Veronese S., Moroni M., Personeni N., Frattini M., Torri V., Cappuzzo F., Vander Borgh S., Martin V., Skokan M., Santoro A., Gambacorta M., Tejpar S., Varela-Garcia M., Siena S. Standardisation of EGFR FISH in colorectal cancer: results of an international interlaboratory reproducibility ring study // *J. Clin. Pathol.* 2012. Vol. 65 (3). P. 218–223. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200353.
45. Seo Y., Ishii Y., Ochiai H., Fukuda K., Akimoto S., Hayashida T., Okabayashi K., Tsuruta M., Hasegawa H., Kitagawa Y. Cetuximab-mediated ADCC activity is correlated with the cell surface expression level of EGFR but not with the KRAS/BRAF mutational status in colorectal cancer // *Oncol. Rep.* 2014. Vol. 31 (5). P. 2115–2122. doi: 10.3892/or.2014.3077.
46. Seppälä T.T., Böhm J.P., Friman M., Lahtinen L., Väyrynen V.M., Liipo T.K., Ristimäki A.P., Kairaluoma M.V., Kellokumpu I.H., Kuopio T.H., Mecklin J.P. Combination of microsatellite instability and BRAF mutation status for subtyping colorectal cancer // *Br. J. Cancer.* 2015. Vol. 112 (12). P. 1966–1975. doi: 10.1038/bjc.2015.160.
47. Sorich M.J., Wiese M.D., Rowland A., Kichenadasse G., McKinnon R.A., Karapetis C.S. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials // *Ann Oncol.* 2015. Vol. 26 (1). P. 13–21. doi: 10.1093/annonc/mdu378.
48. Valtorta E., Misale S., Sartore-Bianchi A., Nagtegaal I.D., Paraf F., Lauricella C., Dimartino V., Hobor S., Jacobs B., Ercolani C., Lamba S., Scala E., Veronese S., Laurent-Puig P., Siena S., Tejpar S., Mottolese M., Punt C.J., Gambacorta M., Bardelli A., Di Nicolantonio F. KRAS gene amplification in colorectal cancer and impact on response to EGFR-targeted therapy // *Int. J. Cancer.* 2013. Vol. 133 (5). P. 1259–1265. doi: 10.1002/ijc.28106.
49. Westwood M., van Asselt T., Ramaekers B., Whiting P., Joore M., Armstrong N., Noake C., Ross J., Severens J., Kleijnen J. KRAS mutation testing of tumours in adults with metastatic colorectal cancer: a systematic review and cost-effectiveness analysis // *Health Technol. Assess.* 2014. Vol. 18 (62). P. 1–132. doi: 10.3310/hta18620.
50. Yang Z.Y., Shen W.X., Hu X.F., Zheng D.Y., Wu X.Y., Huang Y.F., Chen J.Z., Mao C., Tang J.L. EGFR gene copy number as a predictive biomarker for the treatment of metastatic colorectal cancer with anti-EGFR monoclonal antibodies: a meta-analysis // *J. Hematol. Oncol.* 2012. Vol. 5. P. 52.
51. Yang Z.Y., Wu X.Y., Huang Y.F., Di M.Y., Zheng D.Y., Chen J.Z., Ding H., Mao C., Tang J.L. Promising biomarkers for predicting the outcomes of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies: a systematic review with meta-analysis // *Int. J. Cancer.* 2013. Vol. 133 (8). P. 1914–1925. doi: 10.1002/ijc.28153.
52. Yanus G.A., Belyaeva A.V., Ivantsov A.O., Kuligina E.Sh., Suspit-sin E.N., Mitushkina N.V., Aleksakhina S.N., Iyevleva A.G., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Gorodnova T.V., Strelkova T.N., Efremova S.A., Lepenchuk A.Y., Ochir-Garyayev A.N., Paneyah M.B., Matsko D.E., Togo A.V., Imyanitov E.N. Pattern of clinically relevant mutations in consecutive series of Russian colorectal cancer patients // *Med. Oncol.* 2013. Vol. 30 (3). P. 686. doi: 10.1007/s12032-013-0686-5.
53. Yonesaka K., Zejnullahu K., Okamoto I., Satoh T., Cappuzzo F., Souglakos J., Ercan D., Rogers A., Roncalli M., Takeda M., Fujisaka Y., Philips J., Shimizu T., Maenishi O., Cho Y., Sun J., Destro A., Taira K., Takeda K., Okabe T., Swanson J., Itoh H., Takada M., Lifshits E., Okuno K., Engelman J.A., Shivasani R.A., Nishio K., Fukuoka M., Varela-Garcia M., Nakagawa K., Jänne P.A. Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab // *Sci. Transl. Med.* 2011. Vol. 3 (99). P. 99ra86. doi: 10.1126/scitranslmed.3002442.
54. Zanella E.R., Galimi F., Sassi F., Migliardi G., Cottino F., Leto S.M., Lupo B., Erriquez J., Isella C., Comoglio P.M., Medico E., Tejpar S., Budinská E., Trusolino L., Bertotti A. IGF2 is an actionable target that identifies a distinct subpopulation of colorectal cancer patients with marginal response to anti-EGFR therapies // *Sci. Transl. Med.* 2015. Vol. 7 (272). P. 272ra12. doi: 10.1126/scitranslmed.3010445.

Поступила 9.11.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванцов Александр Олегович, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). SPIN-код: 8347-0332

Янус Григорий Аркадьевич, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). E-mail: octave-doctor@yandex.ru.

Суспицын Евгений Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). E-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com. SPIN-код: 2362-6304

Анисимова Е.И., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация).

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биологии опухолевого роста, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). E-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru. SPIN-код: 1909-7323

MOLECULAR MARKERS OF SENSITIVITY AND RESISTANCE OF COLORECTAL CANCER TO ANTI-EGFR THERAPY

A.O. Ivantsov^{1,2}, G.A. Yanus^{1,2}, E.N. Suspitsin^{1,2}, E.I. Anisimova², E.N. Imyanitov^{1,2,3}

St-Petersburg Pediatric Medical University, Saint-Petersburg¹

N.N. Petrov Institute of Oncology, Saint-Petersburg²

I.I. Mechnikov North-Western Medical University, Saint-Petersburg³

68, Leningradskaya Str., Pesochny, 197758-Saint-Petersburg, Russia,

e-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru¹

Abstract

Targeted therapy of metastatic colorectal cancer lacks predictive markers with positive predictive value, i.e. the selection of potentially responsive patients remains highly complicated. In contrast, there are very reliable markers indicating resistance to the therapy by anti-EGFR antibodies. Assessment of such markers is mandatory when EGFR targeting is considered. An analysis of tumor DNA for mutations in coding regions of KRAS and NRAS genes has become a standard procedure; the occurrence of these mutations is within 45-65%. Nevertheless, exclusion of KRAS/NRAS-mutated cases remains insufficient for the reliable selection of potential responders. There is a continuing search for novel predictive biomarkers. Multiple evidences support the role of BRAF V600E mutation in determining non-response to anti-EGFR therapy. Some data suggest an impact of PIK3CA, PTEN, EREG, AREG, IGF2 mutations and/or expression changes, as well as the significance of MET and HER2/neu gene amplifications. Further progress in this field is expected to improve clinical and economic efficacy of colorectal cancer treatment.

Key words: adenocarcinoma, colorectal cancer, anti-EGFR antibodies, predictive markers, KRAS, NRAS, BRAF.

REFERENCES

1. Ålgars A., Lintunen M., Carpén O., Ristamäki R., Sundström J. EGFR gene copy number assessment from areas with highest EGFR expression predicts response to anti-EGFR therapy in colorectal cancer // *Br. J. Cancer*. 2011. Vol. 105 (2). P. 255–262. doi: 10.1038/bjc.2011.223.
2. Ahronian L.G., Sennott E.M., Van Allen E.M., Wagle N., Kwak E.L., Faris J.E., Godfrey J.T., Nishimura K., Lynch K.D., Mermel C.H., Lockerman E.L., Kalsy A., Gurski J.M. Jr., Bahl S., Anderka K., Green L.M., Lennon N.J., Huynh T.G., Mino-Kenudson M., Getz G., Dias-Santagata D., Iafrate A.J., Engelman J.A., Garraway L.A., Corcoran R.B. Clinical Acquired Resistance to RAF Inhibitor Combinations in BRAF-Mutant Colorectal Cancer through MAPK Pathway Alterations // *Cancer Discov*. 2015. Vol. 5 (4). P. 358–367. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-1518.
3. Amado R.G., Wolf M., Peeters M., Van Cutsem E., Siena S., Freeman D.J., Juan T., Sikorski R., Suggs S., Radinsky R., Patterson S.D., Chang D.D. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol*. 2008. Vol. 26 (10). P. 1626–1634. doi: 10.1200/JCO.2007.14.7116.
4. Arena S., Bellosillo B., Siravegna G., Martínez A., Cañadas I., Lazzari L., Ferruz N., Russo M., Misale S., González I., Iglesias M., Gavilan E., Corti G., Hobor S., Crisafulli G., Salido M., Sánchez J., Dalmases A., Bellmunt J., De Fabritiis G., Rovira A., Di Nicolantonio F., Albanell J., Bardelli A., Montagut C. Emergence of Multiple EGFR Extracellular Mutations during Cetuximab Treatment in Colorectal Cancer // *Clin. Cancer Res*. 2015. Vol. 21 (9). P. 2157–2166. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2821.
5. Barber T.D., Vogelstein B., Kinzler K.W., Velculescu V.E. Somatic mutations of EGFR in colorectal cancers and glioblastomas // *N. Engl. J. Med*. 2004. Vol. 351 (27). P. 2883.
6. Bardelli A., Corso S., Bertotti A., Hobor S., Valtorta E., Siravegna G., Sartore-Bianchi A., Scala E., Cassingena A., Zecchin D., Apicella M., Migliardi G., Galimi F., Lauricella C., Zanon C., Perera T., Veronese S., Corti G., Amatu A., Gambacorta M., Diaz L.A. Jr., Sausen M., Velculescu V.E., Comoglio P., Trusolino L., Di Nicolantonio F., Giordano S., Siena S. Amplification of the MET receptor drives resistance to anti-EGFR therapies in colorectal cancer // *Cancer Discov*. 2013. Vol. 3 (6). P. 658–673. doi: 10.1158/2159-8290.
7. Benvenuti S., Sartore-Bianchi A., Di Nicolantonio F., Zanon C., Moroni M., Veronese S., Siena S., Bardelli A. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies // *Cancer Res*. 2007. Vol. 67 (6). P. 2643–2648.
8. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer // *Nature*. 2012. Vol. 487 (7407). P. 330–337. doi: 10.1038/nature11252.

9. Chung K.Y., Shia J., Kemeny N.E., Shah M., Schwartz G.K., Tse A., Hamilton A., Pan D., Schrag D., Schwartz L., Klimstra D.S., Fridman D., Kelsen D.P., Saltz L.B. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (9). P. 1803–1810.
10. Cremolini C., Di Bartolomeo M., Amatu A., Antoniotti C., Moretto R., Berenato R., Perrone F., Tamborini E., Aprile G., Lonardi S., Sartore-Bianchi A., Fontanini G., Milione M., Lauricella C., Siena S., Falcone A., de Braud F., Loupakis F., Pietrantonio F. BRAF codons 594 and 596 mutations identify a new molecular subtype of metastatic colorectal cancer at favorable prognosis // *Ann. Oncol.* 2015. Vol. 26 (10). P. 2092–2097. doi: 10.1093/annonc/mdv290.
11. De Roock W., Claes B., Bernasconi D., De Schutter J., Biesmans B., Fountzilas G., Kalogerak K.T., Kotoula V., Papamichael D., Laurent-Puig P., Penault-Llorca F., Rougier P., Vincenzi B., Santini D., Tonini G., Cappuzzo F., Frattini M., Molinari F., Saletti P., De Dosso S., Martini M., Bardelli A., Siena S., Sartore-Bianchi A., Tabernero J., Macarulla T., Di Fiore F., Gangloff A.O., Ciardiello F., Pfeiffer P., Qvortrup C., Hansen T.P., Van Cutsem E., Piessevaux H., Lambrechts D., Delorenzi M., Tejpar S. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11 (8). P. 753–762. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70130-3.
12. Disel U., Germain A., Yilmaz B., Abali H., Bolat F.A., Yelensky R., Elvin J.A., Lipson D., Chmielecki J., Wang K., Stephens P.J., Ross J.S., Miller V.A., Ali S.M., George T.J. Jr. Durable clinical benefit to trastuzumab and chemotherapy in a patient with metastatic colon adenocarcinoma harboring ERBB2 amplification // *Oncoscience.* 2015. Vol. 2 (6). P. 581–584.
13. Fakih M.G. Metastatic colorectal cancer: current state and future directions // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33 (16). P. 1809–1824. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7633.
14. Flanagan J.U., Shepherd P.R. Structure, function and inhibition of the phosphoinositide 3-kinase p110 α enzyme // *Biochem. Soc. Trans.* 2014. Vol. 42 (1). P. 120–124. doi: 10.1042/BST20130255.
15. Forbes S.A., Beare D., Gunasekaran P., Leung K., Bindal N., Boutselakis H., Ding M., Bamford S., Cole C., Ward S., Kok C.Y., Jia M., De T., Teague J.W., Stratton M.R., McDermott U., Campbell P.J. COSMIC: exploring the world's knowledge of somatic mutations in human cancer // *Nucleic Acids Res.* 2015. Vol. 43 (Database issue). P. D805–811. doi: 10.1093/nar/gku1075.
16. Frattini M., Saletti P., Romagnani E., Martin V., Molinari F., Ghisletta M., Camponovo A., Etienne L.L., Cavalli F., Mazzucchelli L. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients // *Br. J. Cancer.* 2007. Vol. 97 (8). P. 1139–1145.
17. Haley L., Tseng L.H., Zheng G., Dudley J., Anderson D.A., Azad N.S., Gocke C.D., Eshleman J.R., Lin M.T. Performance characteristics of next-generation sequencing in clinical mutation detection of colorectal cancers // *Mod. Pathol.* 2015. Vol. 28 (10). P. 1390–1399. doi: 10.1038/modpathol.2015.86.
18. Hecht J.R., Douillard J.Y., Schwartzberg L., Grothey A., Kopetz S., Rong A., Oliner K.S., Sidhu R. Extended RAS analysis for anti-epidermal growth factor therapy in patients with metastatic colorectal cancer // *Cancer Treat. Rev.* 2015. Vol. 41 (8). P. 653–659. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.05.008.
19. Hobor S., Van Emburgh B.O., Crowley E., Misale S., Di Nicolantonio F., Bardelli A. TGF α and amphiregulin paracrine network promotes resistance to EGFR blockade in colorectal cancer cells // *Clin. Cancer Res.* 2014. Vol. 20 (24). P. 6429–6438. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0774.
20. Huang L., Liu Z., Deng D., Tan A., Liao M., Mo Z., Yang X. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody-based therapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of the effect of PIK3CA mutations in KRAS wild-type patients // *Arch. Med. Sci.* 2014. Vol. 10 (1). P. 1–9. doi: 10.5114/aoms.2014.40728.
21. Hutchinson R.A., Adams R.A., McArt D.G., Salto-Tellez M., Jasani B., Hamilton P.W. Epidermal growth factor receptor immunohistochemistry: new opportunities in metastatic colorectal cancer // *J. Transl. Med.* 2015. Vol. 13. P. 217. doi: 10.1186/s12967-015-0531-z.
22. Italiano A., Follana P., Caroli F.X., Badetti J.L., Benchimol D., Garnier G., Gugenheim J., Haudebourg J., Keslair F., Lesbats G., Lledo G., Roussel J.F., Pedetour F., François E. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors for which FISH analysis does not detect an increase in EGFR gene copy number // *Ann. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 15 (2). P. 649–654.
23. Jiang Z., Li C., Li F., Wang X. EGFR gene copy number as a prognostic marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab or panitumumab: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, № 2. P. e56205. doi: 10.1371/journal.pone.0056205.
24. Karapetis C.S., Khamata-Ford S., Jonker D.J., O'Callaghan C.J., Tu D., Tebbutt N.C., Simes R.J., Chalchal H., Shapiro J.D., Robitaille S., Price T.J., Shepherd L., Au H.J., Langer C., Moore M.J., Zalcberg J.R. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359 (17). P. 1757–1765. doi: 10.1056/NEJMoa0804385.
25. Kauri S.M., Jain N., Galimi F., Cottino F., Leto S.M., Migliardi G., Searleman A.C., Shen W., Monsey J., Trusolino L., Jacobs S.A., Bertotti A., Bose R. HER2 Activating Mutations Are Targets for Colorectal Cancer Treatment // *Cancer Discov.* 2015. Vol. 5 (8). P. 832–841. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-1211.
26. Khamata-Ford S., Garrett C.R., Meropol N.J., Basik M., Harbison C.T., Wu S., Wong T.W., Huang X., Takimoto C.H., Godwin A.K., Tan B.R., Krishnamurthi S.S., Burris H.A. 3rd, Poplin E.A., Hidalgo M., Baselga J., Clark E.A., Mauro D.J. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25 (22). P. 3230–3237.
27. Kidess E., Heirich K., Wiggin M., Vysotskaia V., Visser B.C., Marziali A., Wiedenmann B., Norton J.A., Lee M., Jeffrey S.S., Poultsides G.A. Mutation profiling of tumor DNA from plasma and tumor tissue of colorectal cancer patients with a novel, high-sensitivity multiplexed mutation detection platform // *Oncotarget.* 2015. Vol. 6 (4). P. 2549–2561.
28. Kloth M., Ruesseler V., Engel C., Koenig K., Peifer M., Mariotti E., Kuenstlinger H., Florin A., Rommerscheidt-Fuss U., Koitzsch U., Wodtke C., Ueckerth F., Holzapfel S., Aretz S., Propping P., Loeffler M., Merkelbach-Bruse S., Odenthal M., Friedrichs N., Heukamp L.C., Zander T., Buetner R. Activating ERBB2/HER2 mutations indicate susceptibility to pan-HER inhibitors in Lynch and Lynch-like colorectal cancer // *Gut.* 2015. pii: gutjnl-2014-309026. doi: 10.1136/gutjnl-2014-309026.
29. Laurent-Puig P., Pekin D., Normand C., Kotsopoulos S.K., Nizard P., Perez-Toralla K., Rowell R., Olson J., Srinivasan P., Le Corre D., Hor T., El Harrak Z., Li X., Link D.R., Bouché O., Emile J.F., Landi B., Boige V., Hutchison J.B., Taly V. Clinical relevance of KRAS-mutated subclones detected with picodroplet digital PCR in advanced colorectal cancer treated with anti-EGFR therapy // *Clin. Cancer Res.* 2015. Vol. 21 (5). P. 1087–1097. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0983.
30. Lièvre A., Bachet J.B., Le Corre D., Boige V., Landi B., Emile J.F., Côté J.F., Tomas G., Penna C., Ducreux M., Rougier P., Penault-Llorca F., Laurent-Puig P. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66 (8). P. 3992–3995.
31. Llosa N.J., Cruise M., Tam A., Wicks E.C., Hechenbleikner E.M., Taube J.M., Blosser R.L., Fan H., Wang H., Lubber B.S., Zhang M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Vogelstein B., Sears C.L., Anders R.A., Pardoll D.M., Housseau F. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints // *Cancer Discov.* 2015. Vol. 5 (1). P. 43–51. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863.
32. Llovet P., Sastre J., Ortega J.S., Bando I., Ferrer M., García-Alfonso P., Donnay O., Carrato A., Jiménez A., Aranda E., León A., Grávalos C., Cámara J.C., Feliú J., Sanchiz B., Caldés T., Díaz-Rubio E. Prognostic Value of BRAF, PI3K, PTEN, EGFR Copy Number, Amphiregulin and Epiregulin Status in Patients with KRAS Codon 12 Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Receiving First-Line Chemotherapy with Anti-EGFR Therapy // *Mol. Diagn. Ther.* 2015. Vol. 19 (6). P. 397–408. doi: 10.1007/s40291-015-0165-0.
33. Loupakis F., Ruzzo A., Cremolini C., Vincenzi B., Salvatore L., Santini D., Masi G., Stasi L., Canestrari E., Rulli E., Floriani I., Bencardino K., Galluccio N., Catalano V., Tonini G., Magnani M., Fontanini G., Basolo F., Falcone A., Graziano F. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer // *Br. J. Cancer.* 2009. Vol. 101 (4). P. 715–721. doi: 10.1038/sj.bjc.6605177.
34. Montagut C., Dalmases A., Bellosillo B., Crespo M., Pairet S., Iglesias M., Salido M., Gallen M., Marsters S., Tsai S.P., Minoche A., Seshagiri S., Serrano S., Himmelbauer H., Bellmunt J., Rovira A., Settleman J., Bosch F., Albanell J. Identification of a mutation in the extracellular domain of the Epidermal Growth Factor Receptor conferring cetuximab resistance in colorectal cancer // *Nat. Med.* 2012. Vol. 18 (2). P. 221–223. doi: 10.1038/nm.2609.
35. Morelli M.P., Overman M.J., Dasari A., Kazmi S.M., Mazard T., Vilar E., Morris V.K., Lee M.S., Herron D., Eng C., Morris J., Kee B.K., Janku F., Deaton F.L., Garrett C., Maru D., Diehl F., Angenendt P., Kopetz S. Characterizing the patterns of clonal selection in circulating tumor DNA from patients with colorectal cancer refractory to anti-EGFR treatment // *Ann. Oncol.* 2015. Vol. 26 (4). P. 731–736. doi: 10.1093/annonc/mdv005.
36. Moroni M., Veronese S., Benvenuti S., Marrapese G., Sartore-Bianchi A., Di Nicolantonio F., Gambacorta M., Siena S., Bardelli A. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to anti-EGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study // *Lancet Oncol.* 2005. Vol. 6 (5). P. 279–286.

37. Ooi A., Takehana T., Li X., Suzuki S., Kunitomo K., Iino H., Fujii H., Takeda Y., Dobashi Y. Protein overexpression and gene amplification of HER-2 and EGFR in colorectal cancers: an immunohistochemical and fluorescent in situ hybridization study // *Mod. Pathol.* 2004. Vol. 17 (8). P. 895–904.
38. Peeters M., Douillard J.Y., Van Cutsem E., Siena S., Zhang K., Williams R., Wizek J. Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31 (6). P. 759–765. doi: 10.1200/JCO.2012.45.1492.
39. Pietrantonio F., Petrelli F., Coinu A., Di Bartolomeo M., Borgonovo K., Maggi C., Cabiddu M., Iacovelli R., Bossi L., Lonati V., Ghilardi M., de Braud F., Barni S. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis // *Eur. J. Cancer.* 2015. Vol. 51 (5). P. 587–594. doi: 10.1016/j.ejca.2015.01.054.
40. Piton N., Lonchamp E., Nowak F., Sabourin J.C.; KRAS group. Real-Life Distribution of KRAS and NRAS Mutations in Metastatic Colorectal Carcinoma from French Routine Genotyping // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2015. Vol. 24 (9). P. 1416–1418. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0059.
41. Razis E., Penteroudakis G., Rigakos G., Bobos M., Kouvatseas G., Tzaida O., Makatsoris T., Papakostas P., Bai M., Goussia A., Samantas E., Papamichael D., Romanidou O., Efstratiou I., Tsolaki E., Psyrris A., De Rooch W., Bafaloukos D., Klouvas G., Tejpar S., Kalogeris K.T., Pectasides D., Fountzilas G. EGFR gene gain and PTEN protein expression are favorable prognostic factors in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 140 (5). P. 737–748. doi: 10.1007/s00432-014-1626-2.
42. Rowland A., Dias M.M., Wiese M.D., Kichenadasse G., McKinnon R.A., Karapetis C.S., Sorich M.J. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer // *Br. J. Cancer.* 2015. Vol. 112 (12). P. 1888–1894. doi: 10.1038/bjc.2015.173.
43. Saltz L.B., Meropol N.J., Loehrer P.J. Sr., Needle M.N., Kopit J., Mayer R.J. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22 (7). P. 1201–1208.
44. Sartore-Bianchi A., Fieuws S., Veronese S., Moroni M., Personeni N., Frattini M., Torri V., Cappuzzo F., Vander Borcht S., Martin V., Skokan M., Santoro A., Gambacorta M., Tejpar S., Varella-Garcia M., Siena S. Standardisation of EGFR FISH in colorectal cancer: results of an international interlaboratory reproducibility ring study // *J. Clin. Pathol.* 2012. Vol. 65 (3). P. 218–223. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200353.
45. Seo Y., Ishii Y., Ochiai H., Fukuda K., Akimoto S., Hayashida T., Okabayashi K., Tsuruta M., Hasegawa H., Kitagawa Y. Cetuximab-mediated ADCC activity is correlated with the cell surface expression level of EGFR but not with the KRAS/BRAF mutational status in colorectal cancer // *Oncol. Rep.* 2014. Vol. 31 (5). P. 2115–2122. doi: 10.3892/or.2014.3077.
46. Seppälä T.T., Böhm J.P., Friman M., Lahtinen L., Väyrynen V.M., Liipo T.K., Ristimäki A.P., Kairaluoma M.V., Kellokumpu I.H., Kuopio T.H., Mecklin J.P. Combination of microsatellite instability and BRAF mutation status for subtyping colorectal cancer // *Br. J. Cancer.* 2015. Vol. 112 (12). P. 1966–1975. doi: 10.1038/bjc.2015.160.
47. Sorich M.J., Wiese M.D., Rowland A., Kichenadasse G., McKinnon R.A., Karapetis C.S. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials // *Ann Oncol.* 2015. Vol. 26 (1). P. 13–21. doi: 10.1093/annonc/mdl378.
48. Valtorta E., Misale S., Sartore-Bianchi A., Nagtegaal I.D., Paraf F., Lauricella C., Dimartino V., Hobor S., Jacobs B., Ercolanti C., Lamba S., Scala E., Veronese S., Laurent-Puig P., Siena S., Tejpar S., Mottolese M., Punt C.J., Gambacorta M., Bardelli A., Di Nicolantonio F. KRAS gene amplification in colorectal cancer and impact on response to EGFR-targeted therapy // *Int. J. Cancer.* 2013. Vol. 133 (5). P. 1259–1265. doi: 10.1002/ijc.28106.
49. Westwood M., van Asselt T., Ramaekers B., Whiting P., Joore M., Armstrong N., Noake C., Ross J., Severens J., Kleijnen J. KRAS mutation testing of tumours in adults with metastatic colorectal cancer: a systematic review and cost-effectiveness analysis // *Health Technol. Assess.* 2014. Vol. 18 (62). P. 1–132. doi: 10.3310/hta18620.
50. Yang Z.Y., Shen W.X., Hu X.F., Zheng D.Y., Wu X.Y., Huang Y.F., Chen J.Z., Mao C., Tang J.L. EGFR gene copy number as a predictive biomarker for the treatment of metastatic colorectal cancer with anti-EGFR monoclonal antibodies: a meta-analysis // *J. Hematol. Oncol.* 2012. Vol. 5. P. 52.
51. Yang Z.Y., Wu X.Y., Huang Y.F., Di M.Y., Zheng D.Y., Chen J.Z., Ding H., Mao C., Tang J.L. Promising biomarkers for predicting the outcomes of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies: a systematic review with meta-analysis // *Int. J. Cancer.* 2013. Vol. 133 (8). P. 1914–1925. doi: 10.1002/ijc.28153.
52. Yanus G.A., Belyaeva A.V., Ivantsov A.O., Kuligina E.Sh., Susptsin E.N., Mitushkina N.V., Aleksakhina S.N., Iyevleva A.G., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Gorodnova T.V., Strelkova T.N., Efremova S.A., Lepenchuk A.Y., Ochir-Garyayev A.N., Paneyah M.B., Matsko D.E., Togo A.V., Imyanitov E.N. Pattern of clinically relevant mutations in consecutive series of Russian colorectal cancer patients // *Med. Oncol.* 2013. Vol. 30 (3). P. 686. doi: 10.1007/s12032-013-0686-5.
53. Yonesaka K., Zejnullahu K., Okamoto I., Satoh T., Cappuzzo F., Souglakos J., Ercan D., Rogers A., Roncalli M., Takeda M., Fujisaka Y., Philips J., Shimizu T., Maenishi O., Cho Y., Sun J., Destro A., Taira K., Takeda K., Okabe T., Swanson J., Itoh H., Takada M., Lifshits E., Okuno K., Engelmann J.A., Shivdasani R.A., Nishio K., Fukuoaka M., Varella-Garcia M., Nakagawa K., Jänne P.A. Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab // *Sci. Transl. Med.* 2011. Vol. 3 (99). P. 99ra86. doi: 10.1126/scitranslmed.3002442.
54. Zanella E.R., Galimi F., Sassi F., Migliardi G., Cottino F., Leto S.M., Lupo B., Erriquez J., Isella C., Comoglio P.M., Medico E., Tejpar S., Budinská E., Trusolino L., Bertotti A. IGF2 is an actionable target that identifies a distinct subpopulation of colorectal cancer patients with marginal response to anti-EGFR therapies // *Sci. Transl. Med.* 2015. Vol. 7 (272). P. 272ra12. doi: 10.1126/scitranslmed.3010445.

ABOUT THE AUTHORS

Ivantsov Alexandr O., MD, PhD, Researcher, Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg). Russia. SPIN-code: 8347-0332

Yanus Grigory A. N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg). Russia. E-mail: octavedoctor@yandex.ru.

Sysnitsin Evgeny N., MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg). Russia. E-mail: evgeny.susptsin@gmail.com. SPIN-code: 2362-6304.

Anisimova E.I., St-Petersburg State Pediatric Medical University, N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg). Russia.

Imyanitov Evgeny N., MD, Professor, Head of Department of Biology of Tumor Growth, N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg). Russia. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru. SPIN-code: 1909-7323.

СОЛИТАРНЫЕ ФИБРОЗНЫЕ ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ. ОБЗОР ПРОБЛЕМЫ

В.В. Барышев, В.Г. Андреев, Э.Д. Акки, Н.Ю. Двинских, Л.М. Кондрашова

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Обнинск
249036, г. Обнинск, Калужская обл., ул. Королева, 4, e-mail: baryshev@mrrc.obninsk.ru

Аннотация

Солитарная фиброзная опухоль (СФО) в области головы и шеи встречается редко. Однозначные выводы о тактике ведения больных СФО головы и шеи сделать трудно в связи с малым числом наблюдений. Вместе с тем выявлен ряд закономерностей. Возраст пациентов колеблется от 20 до 70 лет. Отсутствуют половые и этнические различия в заболеваемости и течении опухолевого процесса. Клинически СФО характеризуется медленным, доброкачественным ростом, малигнизация встречается редко. Современные методы исследования, такие как магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, рентгеновская компьютерная томография, ультразвуковое исследование, не выявляют специфических симптомов. Методы лечения СФО можно условно разделить на два типа: радикальные и паллиативные. К первым можно отнести хирургические, эндоскопические доступы, различные виды аблаций. Отдаленные результаты радикального хирургического лечения высокие. В качестве паллиативных методов используется лучевая терапия (при невозможности проведения радикального хирургического лечения, нерадикальных резекциях). В большинстве случаев окончательный диагноз устанавливается при морфологическом и иммуногистохимическом исследовании удаленной опухоли и оценке её ангиоархитектоники.

Ключевые слова: солитарная фиброзная опухоль, опухоли головы и шеи, ангиоархитектоника, иммуногистохимические маркеры.

Солитарные фиброзные опухоли (СФО) (гемангиоперцитомы) имеют мезенхимальное происхождение и встречаются в онкологической практике достаточно редко (0,1% от общего числа онкологических больных) [4–6]. Локализуются чаще всего в плевре и почках [38]. Реже встречается поражение центральной нервной системы, в том числе спинного мозга [22] и области турецкого седла [29, 33], семенных пузырьков [21], поджелудочной железы [35], забрюшинного пространства, брюшной полости, малого таза [16, 26], щитовидной железы [27]. Независимо от локализации солитарные фиброзные опухоли характеризуются доброкачественным течением, медленным ростом, отсутствием регионарного и отдаленного метастазирования. Солитарные фиброзные опухоли составляет 2 % от всех мягкотканых опухолей человека, из них 12–15 % локализуется в области головы и шеи [15].

Наиболее часто описываются случаи поражения слюнных желез [9]. Опубликованные случаи демонстрируют отсутствие связи развития опухоли с полом пациента. Малигнизация встречается крайне редко [17]. Сложности предварительной диагностики приводят к частым ошибкам определения природы опухоли. Схожую клиническую картину с СФО слюнных желез имеют плеоморф-

ная аденома, миоэпителиома, узловый фасцит, шваннома, фиброматоз шеи, веретенчатый рак, веретенчатая меланома.

Солитарные фиброзные опухоли относятся к новообразованиям фибробластического типа, которые имеют гемангиоперцитомоподобные ветвящиеся сосуды. Клетки типичной СФО не формируют каких-либо структур, в ней определяются гипо- и гиперцеллюлярные участки, разделенные толстыми прослойками гиалинизированного коллагена и тонкостенными ветвящимися сосудами. Иногда наблюдается периваскулярное отложение гиалина. Опухолевые клетки овоидные или веретенообразные с узкой бледной цитоплазмой, границы клеток неразличимы, ядра пузырьковидные с дисперсным хроматином. В опухоли возможны миксоидные изменения стромы. Митозы редки: 3 на 10 полей зрения при большом увеличении микроскопа. Злокачественная солитарная фиброзная опухоль – обычно гиперцеллюлярное образование, с большим количеством митозов, вариабельной клеточной атипией, некрозами, признаками инфильтративного роста [39].

Часто окончательный диагноз устанавливается после иммуногистохимического исследования операционного материала. Характерными признаками для СФО любой локализации являются экспрессия

виментина, маркеров CD34, bcl-2, CD-99. Практически все случаи СФО являются негативными в отношении S100 protein, cytokeratin, EMA, CAM5.2, smooth muscle actin, muscle specific actin, desmin, MYOD1, myogenin, CD117, GFAP, CD31, FVIII-RAg, collagen IV, p63, p53, calponin, caldesmon, CD56, NFP, and ALK-1 [10]. Для прогностических целей рекомендуется использовать не только иммуногистохимические маркеры, а также учитывать особенности ангиоархитектоники опухоли. Показано, что значительно васкуляризированные опухоли с высокими значениями микрососудистой плотности (МСП) и суммарного периметра сосудистой стенки (СПСС) продемонстрировали более спокойное клиническое поведение, чем опухоли с низкой МСП и небольшим СПСС [3].

Основным методом лечения СФО слюнных желез является хирургическое вмешательство, которое обеспечивает сравнительно хорошие отдаленные результаты.

Несколько реже СФО диагностируются в полости носа и параназальных (верхнечелюстных) синусах [25]. В этом случае ведущими клиническими симптомами являются признаки носовой обструкции, носовые кровотечения или локальная компрессия тканей. Описан случай патологического процесса в основной пазухе с деструкцией основания черепа, распространением в полость черепа и развитием выраженной неврологической симптоматики [12].

Солитарные фиброзные опухоли полости носа и околоносовых синусов не имеют специфических клинических проявлений. При магнитно-резонансной томографии, спиральной компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии не выявляется признаков, которые отличали бы их от других видов новообразований. Главным (часто единственным) дифференциальным критерием являются результаты морфологического и иммуногистохимического исследований. Вместе с тем ряд публикаций посвящен поиску маркеров, способных прогнозировать злокачественное течение солитарной фиброзной опухоли [20]. Изучая проблему новообразований верхних отделов респираторного тракта, мы хотели подчеркнуть важность дифференциальной диагностики СФО полости носа, околоносовых пазух и респираторного папилломатоза. Несмотря на схожие клинко-рентгенологические признаки, этих заболеваний существенно отличается тактика лечения [1, 2].

Основным методом лечения солитарных фиброзных опухолей полости носа и околоносовых синусов является хирургический. В большинстве случаев он позволяет добиться положительных долгосрочных результатов [30]. При этом все шире используются малоинвазивные эндоскопические доступы, которые позволяют минимизировать послеоперационные косметические и функциональные дефекты [18, 19, 23].

Описано более 10 случаев СФО глотки [36], парафарингеального пространства [24], языка [34], мягких тканей щеки [40], жевательных мышц [13] и гортани [41]. Такие больные предъявляли неспецифические жалобы на дисфагию, осиплость, одышку. Выраженность клинических симптомов прямо зависела от размеров опухоли. Важно своевременно разобраться, что именно является причиной симптомов обструкции, особенно, если в патологический процесс вовлечены дыхательные пути [32]. Иногда СФО имеют длительное бессимптомное течение и являются случайной находкой при диагностике других патологических процессов в области головы и шеи [36]. Наиболее эффективный метод лечения СФО глотки, гортани, парафарингеального пространства – хирургический. Применяются как наружные, так и эндоскопические доступы, что зависит от размеров, распространения опухоли, а также технического оснащения лечебного учреждения [7].

Схожие данные получены в обзоре 26 случаев СФО, развивающейся в ткани щитовидной железы [8]. Как и при других локализациях, клиническая картина и данные лучевой диагностики не отличаются специфичностью. Окончательный диагноз устанавливается на основании патоморфологического и иммуногистохимического исследований операционного материала. Учитывая малый опыт лечения, небольшое количество наблюдений этого вида опухолей, клиницисты затрудняются рекомендовать какую-либо адьювантную терапию таким пациентам.

Наиболее редкими, по данным литературы, локализациями СФО являются опухоли на волосистой части головы [28, 37], в области подвисочной ямки [15]. Эти локализации не являются исключением в плане диагностики и тактики лечения.

Наиболее объемный, ретроспективный обзор систематизирует 200 случаев СФО различных локализаций в области головы и шеи. В этой работе представлен анализ диагностических и терапевтических проблем этого редкого заболевания [11]. Характерной особенностью для всех локализаций является бессимптомное течение, медленный рост, часто с местными признаками компрессии. Во всех случаях при компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии с контрастом визуализировалась четко отграниченная опухолевая масса. У двух пациентов были зафиксированы деструкция кости, однако в дальнейшем морфологических признаков озлокачествления не выявлено. Все больные были подвергнуты хирургическому лечению. В двух случаях проведена послеоперационная лучевая терапия: в первом — не удалось выполнить радикальное хирургическое лечение, в другом случае выявлена опухолевая ткань в краях резекции после эндоскопической операции.

Однозначные выводы о тактике ведения больных СФО головы и шеи пока делать трудно в

связи с небольшим числом наблюдений. Вместе с тем выявлен ряд закономерностей. Возраст пациентов колеблется в широких пределах от 20 до 70 лет. Отсутствуют половые и этнические различия в заболеваемости, течении опухолевого процесса. Клинически СФО характеризуются медленным, доброкачественным ростом, а малигнизация встречается редко. Единственное описание генерализации опухолевого процесса в виде отдаленных метастазов в орбиту опубликовано в 2013 г. [31]. Современные методы исследования, такие как магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, рентгеновская компьютерная томография, ультразвуковое исследование, не выявляют специфических (для данного вида опухолей) симптомов, хотя работы в этом направлении активно ведутся [14]. Методы лечения СФО можно условно разделить на два типа: радикальные и паллиативные. К первым можно отнести традиционные хирургические до-

ступы, эндоскопические доступы (в том числе с использованием навигационных систем), различные виды аблаций. В качестве паллиативных методов используется лучевая терапия (при невозможности проведения радикального хирургического лечения, нерадикальных резекциях).

Таким образом, в целом, долгосрочные положительные результаты хирургического лечения СФО достаточно высоки. Малая специфичность методов дооперационной диагностики объясняет то, что в большинстве случаев точный диагноз устанавливается при морфологическом исследовании удаленной опухоли. Современные взгляды на диагностику, прогноз течения опухолей головы и шеи, в том числе СФО, диктуют необходимость не только обязательного иммуногистохимического типирования опухолей, но и оценку особенностей их ангиоархитектоники, что позволит увеличить число точных диагнозов до начала лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышев В.В., Андреев В.Г., Попучиев В.В., Ежов С.В. Современные аспекты изучения папилломатоза. Ч. 1: Этиология, патогенез, диагностика // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 5. С. 67–72.
2. Барышев В.В., Андреев В.Г., Попучиев В.В., Ежов С.В. Современные аспекты изучения папилломатоза. Ч. 2: Лечение // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 1. С. 68–72.
3. Горбань Н.А., Попучиев В.В., Барышев В.В. Прогностические критерии течения плоскоклеточного рака гортани (обзор литературы) // Опухоли головы и шеи. 2013. № 1. С. 33–38.
4. Каприн А.Д., Костин А.А., Воробьев Н.В., Нюшко К.М., Толкачев А.О., Мурадян А.Г. Солитарная фиброзная опухоль почки // Исследования и практика в медицине. 2014. Т. 1, № 1. С. 74–79.
5. Пикин О.В., Осипов В.В., Белоус Т.А., Колбанов К.И., Рудаков Р.В., Астахов Д.Н. Солитарная фиброзная опухоль плевры, симулирующая метастаз рака молочной железы в легком // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2012. № 3. С. 58–60.
6. Царьков И.В., Забелин М.В., Макеев Ю.М., Рогожин Д.В. Клиническое наблюдение солитарной фиброзной опухоли большого сальника // Хирургическая практика. 2014. № 4. С. 31–33.
7. Alobid I., Alós L., Maldonado M., Menéndez L.M., Bernal-Sprekelsen M. Laryngeal solitary fibrous tumor treated with CO₂ laser excision: case report // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2005. Vol. 262 (4). P. 286–288.
8. Alves Filho W., Mahmoud R.R., Ramos D.M., Araujo-Filho V.J., Lima P.P., Cernea C.R., Brandão L.G. Malignant solitary fibrous tumor of the thyroid: a case-report and review of the literature // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2014. Vol. 58 (4). P. 402–406.
9. Apuhan T., Iwenofu H., Özer E. Solitary fibrous tumor of the accessory parotid gland: a case report // Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2013. Vol. 23 (4). P. 239–241. doi: 10.5606/kbbihtisas.2013.42714.
10. Bauer J.L., Miklos A.Z., Thompson L.D. Parotid gland solitary fibrous tumor: a case report and clinicopathologic review of 22 cases from the literature // Head Neck Pathol. 2012. Vol. 6 (1). P. 21–31. doi: 10.1007/s12105-011-0305-8.
11. Bowe S.N., Wakely P.E. Jr., Ozer E. Head and neck solitary fibrous tumors: diagnostic and therapeutic challenges // Laryngoscope. 2012. Vol. 22 (8). P. 1748–1755. doi: 10.1002/lary.23350.
12. Cassarino D.S., Auerbach A., Rushing E.J. Widely invasive solitary fibrous tumor of the sphenoid sinus, cavernous sinus, and pituitary fossa // Ann. Diagn. Pathol. 2003. Vol. 7 (3). P. 169–173.
13. Dogan E., Erdag T.K., Ikiz A.O., Guneri A., Sarioglu S. Intramasseteric solitary fibrous tumor // J. Craniofac. Surg. 2013. Vol. 24 (2): e157–9. doi: 10.1097/SCS.0b013e31827c8336.
14. Dong A., Zuo C., Wang Y., Cui Y. Enhanced CT and FDG PET/CT in malignant solitary fibrous tumor of the lung // Clin. Nucl. Med. 2014. Vol. 39 (5). P. 488–491. doi: 10.1097/RLU.0000000000000281.
15. Freiser M.E., Castañón J.E., Whittington E.E., Arnold D.J., Sidani C.A. Solitary fibrous tumor of the infratemporal fossa // J. Radiol. Case Rep. 2014. Vol. 8 (12). P. 1–8. doi: 10.3941/jrcr.v8i12.1742.
16. Gao J., Wang X., Yin H.F., Jiang Y., Cai Y.L. Diagnosis and surgical treatment of solitary fibrous tumor of the pelvis // Beijing Da Xue Xue Bao. 2013. Vol. 45 (6). P. 960–964.
17. Hofmann T., Braun H., Köle W., Beham A. Solitary fibrous tumor of the submandibular gland // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2002. Vol. 259 (9). P. 470–473.
18. Janjua A., Sklar M., Macmillan C., Vescan A., Witterick I.J. Endoscopic resection of solitary fibrous tumors of the nose and paranasal sinuses // Skull Base. 2011. Vol. 21 (2). P. 129–134. doi: 10.1055/s-0031-1275259.
19. Jurado-Ramos A., Ropero Romero F., Cantillo Baños E., Salas Molina J. Minimally invasive endoscopic techniques for treating large, benign processes of the nose, paranasal sinus, and pterygomaxillary and infratemporal fossae: solitary fibrous tumour // J. Laryngol. Otol. 2009. Vol. 123 (4). P. 457–461. doi: 10.1017/S0022215108002132.
20. Kanazawa T., Kodama K., Nokubi M., Gotsu K., Shinnabe A., Hasegawa M., Kusaka G., Iino Y. A case of solitary fibrous tumor arising from the palatine tonsil // Ear Nose Throat. J. 2015. Vol. 94 (3). P. 117–120.
21. Khandelwal A., Virmani V., Amin M.S., George U., Khandelwal K., Gorski U. Radiology-pathology conference: malignant solitary fibrous tumor of the seminal vesicle // Clin. Imaging. 2013. Vol. 37 (2). P. 409–413. doi: 10.1016/j.clinimag.2012.04.027.
22. Kobayashi K., Imagama S., Ito Z., Ando K., Ukai J., Muramoto A., Shinjo R., Matsumoto T., Nakashima H., Matsuyama Y., Ishiguro N. Recurrence of solitary fibrous tumor of the cervical spinal cord // Nagoya J. Med. Sci. 2014. Vol. 76 (1–2). P. 217–223.
23. Kodama S., Fujita K., Suzuki M. Solitary fibrous tumor in the maxillary sinus treated by endoscopic medial maxillectomy // Auris Nasus Larynx. 2009. Vol. 36 (1). P. 100–103. doi: 10.1016/j.anl.2008.01.001.
24. Lee J.E., Hong H.S., Chang K.H., Kim H.K., Park J. Solitary fibrous tumor of the post-styloid parapharyngeal space // Acta Radiol. Short. Rep. 2014. Vol. 3(6): 2047981614536158. doi: 10.1177/2047981614536158.
25. Li T., Wang Q., Liu Y., Wang Z., Qin Y. Extraleural solitary fibrous tumor in nose: 2 cases report and review of literature // Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2013. Vol. 27 (20). P. 1139–1142.
26. Li X.M., Reng J., Zhou P., Cao Y., Cheng Z.Z., Xiao Y., Xu G.H. Solitary fibrous tumors in abdomen and pelvis: imaging characteristics and radiologic pathologic correlation // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20 (17). P. 5066–5073. doi: 10.3748/wjg.v20.i17.5066.
27. Mizuuchi Y., Yamamoto H., Nakamura K., Shirahane K., Souzaki M., Tanaka M., Oda Y. Solitary fibrous tumor of the thyroid gland // J. Med. Mol. Morphol. 2014. Vol. 47 (2). P. 117–122. doi: 10.1007/s00795-013-0056-6.
28. Omori Y., Saeki H., Ito K., Matsuzaki H., Tokita M., Itoh M., Tanito K., Ishiji T., Fukunaga M., Nakagawa H. Solitary fibrous tumour of the scalp // Clin. Exp. Dermatol. 2014. Vol. 39 (4). P. 539–541. doi: 10.1111/ced.12309.
29. Osuga T., Hayashi T., Ishiwatari H., Ono M., Yoshida M., Kimura Y., Hasegawa T., Sato Y., Sato T., Miyamishi K., Takimoto R., Kobune M., Kato J. Pancreatic metastasis from a solitary fibrous tumor of the central nervous system // JOP. 2014. Vol. 15 (1). P. 58–62. doi: 10.6092/1590-8577/1764.
30. Papadakis I., Koudounarakis E., Haniotis V., Karatzanis A., Velegarakis G. Atypical solitary fibrous tumor of the nose and maxillary sinus // Head Neck. 2013. Vol. 35 (3). E. 77–79. doi: 10.1002/hed.21909.

31. Parrozzani R., Fusetti S., Montesco C., Favero V., Midena E. Biphase solitary fibrous tumor of the orbit with distant metastases // *Int. Ophthalmol.* 2013. Vol. 33 (6). P. 701–705. doi: 10.1007/s10792-012-9706-2.
32. Pipolo C., Maccari A., Messina F., Moneghini L., Felisati G. Late diagnosis of a solitary fibrous tumour of the parapharyngeal space in a continuous positive airway pressure-treated patient // *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2010. Vol. 30 (3). P. 160–163.
33. Shimizu K., Tominaga A., Kinoshita Y., Usui S., Sugiyama K., Kurisu K. A case of solitary fibrous tumor in the sella turcica // *No Shinkei Geka.* 2013. Vol. 41 (10). P. 883–889.
34. Shnyder Y., Greenfield B.J., Oweity T., DeLacure M.D. Malignant solitary fibrous tumor of the tongue // *Am. J. Otolaryngol.* 2003. Vol. 24 (4). P. 246–249.
35. Tasdemir A., Soyuer I., Yurci A., Karahanli I., Akyildiz H. A huge solitary fibrous tumor localized in the pancreas: a young women // *JOP.* 2012. Vol. 13 (3). P. 304–307.
36. Thompson C.F., Bhuta S.M., Abemayor E. Solitary fibrous tumor of the hypopharynx: case report and literature review // *Am. J. Otolaryngol.* 2013. Vol. 34 (5). P. 545–547. doi: 10.1016/j.amjoto.2013.03.005.

37. Tourabi K., Moussaoui A., Khaless A., Achboub A., Fejjal N., Hjira N., Kettani F., Ihrari H. Solitary fibrous tumor of the scalp: a case report // *Ann. Chir. Plast. Esthet.* 2008. Vol. 53 (6). P. 526–530. doi: 10.1016/j.anplas.2008.03.001.
38. Tritschler P., Coulier B., Gielen I. Solitary fibrous tumor of the kidney // *JBR-BTR.* 2014. Vol. 97 (5). P. 298–300.
39. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th Edition. Lyon, 2013. P. 80–82.
40. Yamada H., Hamada Y., Fujihara H., Fukami K., Mishima K., Nakaoka K., Kumagai K., Imamura E. Solitary fibrous tumor of the buccal space resected in combination with coronoidectomy // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2012. Vol. 114 (1): e. 9–14. doi: 10.1016/j.otho.2011.07.044.
41. Yamaguchi N., Komuro S., Kumagami H., Iwanaga T., Takahashi H. Laryngeal solitary fibrous tumor treated with a transcervical approach // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009. Vol. 141 (6). P. 790–791. doi: 10.1016/j.otohns.2009.03.032.

Поступила 27.08.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Барышев Владимир Викторович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний верхних дыхательных путей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: baryshev@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 9853-3780.

Андреев Вячеслав Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний верхних дыхательных путей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: andreev@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 9163-8490.

Акки Эрнест Диливерович, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний верхних дыхательных путей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Российская Федерация). SPIN-код: 3225-2078

Двинских Нина Юрьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением патологической анатомии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Российская Федерация).

Кондрашова Любовь Михайловна, врач отделения патологической анатомии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Российская Федерация).

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

SOLITARY FIBROUS TUMORS OF THE HEAD AND NECK. REVIEW

V.V. Baryshev, V.G. Andreev, Je.D. Akki, N.Iu. Dvinskih, L.M. Kondrashova

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

Abstract

Solitary fibrous tumor (SFT) of the head and neck is a quite rare disease. Because the number of clinical reports is scarce, to draw definite conclusions on management of SFT is quite difficult. However, certain regularities were observed. Patients' age varies from 20 to 70 years. No age and ethnic predominance in the disease development and tumor progression is observed. SFT is typically benign slow growing tumor, its malignant variant occurs rarely. Modern diagnostic methods, such as magnetic-resonance imaging, positron-emission tomography, X-ray computed tomography, ultrasound examination are not sensitive enough to detect specific signs of the tumor. Modalities used for treatment of SFT can be conditionally divided in two types: radical and palliative. Surgical and endoscopic approaches, as well as variety of ablation techniques may be considered as radical treatment. Delayed results of surgical treatment are very good. If radical surgery or non-radical resection are impossible in certain cases, radiation therapy is used as palliative treatment. In most cases the definite diagnosis can be made on the basis on results of morphological analysis, immunohistochemical tests of the removed tumor and assessment of tumor angioarchitecture.

Key words: solitary fibrous tumor, head and neck tumors, angioarchitecture, immunohistochemical markers.

REFERENCES

1. Baryshev V.V., Andreev V.G., Popuchiev V.V., Yezhov S.V. Modern aspects of studying respiratory papillomatosis. Part I: Aetiology, pathogenesis, diagnosis // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2009. № 5. P. 67–72. [in Russian]
2. Baryshev V.V., Andreev V.G., Popuchiev V.V., Yezhov S.V. Modern aspects of studying respiratory papillomatosis. Part II: Treatment // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2010. № 1. P. 68–72. [in Russian]
3. Gorban N.A., Popuchiev V.V., Baryshev V.V. Prognostic criteria for the course of squamous cell carcinoma of the larynx (a review of literature) // *Opuholi golovy i shei*. 2013. № 1. P. 33–38. [in Russian]
4. Kaprin A.D., Kostin A.A., Vorob'ev N.V., Njushko K.M., Tolkachev A.O., Muradjan A.G. Solitary fibrous tumor of the kidney // *Issledovaniya i praktika v medicine*. 2014. Vol. 1 (1). P. 74–79. [in Russian]
5. Pikin O.V., Osipov V.V., Belous T.A., Kolbanov K.I., Rudakov R.V., Astakhov D.N. Solitary fibrous tumor of the pleura mimicking breast cancer metastasis to the lung // *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2012. № 3. P. 58–60. [in Russian]
6. Tsarkov I.V., Zabelin M.V., Makeev Yu.M., Rogozhin D.V. Clinical observation of a solitary fibrous tumor of the greater omentum // *Hirurgicheskaja praktika*. 2014. № 4. P. 31–33. [in Russian]
7. Alobid I., Alós L., Maldonado M., Menéndez L.M., Bernal-Sprekelsen M. Laryngeal solitary fibrous tumor treated with CO₂ laser excision: case report // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2005. Vol. 262 (4). P. 286–288.
8. Alves Filho W., Mahmoud R.R., Ramos D.M., Araujo-Filho V.J., Lima P.P., Cernea C.R., Brandão L.G. Malignant solitary fibrous tumor of the thyroid: a case-report and review of the literature // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol*. 2014. Vol. 58 (4). P. 402–406.
9. Apuhan T., Iwenofu H., Özer E. Solitary fibrous tumor of the accessory parotid gland: a unique case // *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2013. Vol. 23 (4). P. 239–241. doi: 10.5606/kbbihtisas.2013.42714.
10. Bauer J.L., Miklos A.Z., Thompson L.D. Parotid gland solitary fibrous tumor: a case report and clinicopathologic review of 22 cases from the literature // *Head Neck Pathol*. 2012. Vol. 6 (1). P. 21–31. doi: 10.1007/s12105-011-0305-8.
11. Bowe S.N., Wakely P.E. Jr., Ozer E. Head and neck solitary fibrous tumors: diagnostic and therapeutic challenges // *Laryngoscope*. 2012. Vol. 22 (8). P. 1748–1755. doi: 10.1002/lary.23350.
12. Cassarino D.S., Auerbach A., Rushing E.J. Widely invasive solitary fibrous tumor of the sphenoid sinus, cavernous sinus, and pituitary fossa // *Ann. Diagn. Pathol*. 2003. Vol. 7 (3). P. 169–173.
13. Dogan E., Erdag T.K., Ikiz A.O., Guneri A., Sarioglu S. Intramasseteric solitary fibrous tumor // *J. Craniofac. Surg*. 2013. Vol. 24 (2): e157–9. doi: 10.1097/SCS.0b013e31827c8336.
14. Dong A., Zuo C., Wang Y., Cui Y. Enhanced CT and FDG PET/CT in malignant solitary fibrous tumor of the lung // *Clin. Nucl. Med*. 2014. Vol. 39 (5). P. 488–491. doi: 10.1097/RLU.0000000000000281.
15. Freiser M.E., Castaño J.E., Whittington E.E., Arnold D.J., Sidani C.A. Solitary fibrous tumor of the infratemporal fossa // *J. Radiol. Case Rep*. 2014. Vol. 8 (12). P. 1–8. doi: 10.3941/jrcr.v8i12.1742.
16. Gao J., Wang X., Yin H.F., Jiang Y., Cai Y.L. Diagnosis and surgical treatment of solitary fibrous tumor of the pelvis // *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2013. Vol. 45 (6). P. 960–964.
17. Hofmann T., Braun H., Köle W., Beham A. Solitary fibrous tumor of the submandibular gland // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2002. Vol. 259 (9). P. 470–473.
18. Janjua A., Sklar M., Macmillan C., Vescan A., Witterick I.J. Endoscopic resection of solitary fibrous tumors of the nose and paranasal sinuses // *Skull Base*. 2011. Vol. 21 (2). P. 129–134. doi: 10.1055/s-0031-1275259.
19. Jurado-Ramos A., Ropero Romero F., Cantillo Baños E., Salas Molina J. Minimally invasive endoscopic techniques for treating large, benign processes of the nose, paranasal sinus, and pterygomaxillary and infratemporal fossae: solitary fibrous tumour // *J. Laryngol. Otol*. 2009. Vol. 123 (4). P. 457–461. doi: 10.1017/S0022215108002132.
20. Kanazawa T., Kodama K., Nokubi M., Gotsu K., Shinnabe A., Hasegawa M., Kusaka G., Iino Y. A case of solitary fibrous tumor arising from the palatine tonsil // *Ear Nose Throat J*. 2015. Vol. 94 (3). P. 117–120.
21. Khandelwal A., Virmani V., Amin M.S., George U., Khandelwal K., Gorski U. Radiology-pathology conference: malignant solitary fibrous tumor of the seminal vesicle // *Clin. Imaging*. 2013. Vol. 37 (2). P. 409–413. doi: 10.1016/j.clinimag.2012.04.027.
22. Kobayashi K., Imagama S., Ito Z., Ando K., Ukai J., Muramoto A., Shinjo R., Matsumoto T., Nakashima H., Matsuyama Y., Ishiguro N. Recurrence of solitary fibrous tumor of the cervical spinal cord // *Nagoya J. Med. Sci*. 2014. Vol. 76 (1–2). P. 217–223.
23. Kodama S., Fujita K., Suzuki M. Solitary fibrous tumor in the maxillary sinus treated by endoscopic medial maxillectomy // *Auris Nasus Larynx*. 2009. Vol. 36 (1). P. 100–103. doi: 10.1016/j.anl.2008.01.001.
24. Lee J.E., Hong H.S., Chang K.H., Kim H.K., Park J. Solitary fibrous tumor of the post-styloid parapharyngeal space // *Acta Radiol. Short. Rep*. 2014. Vol. 3(6): 2047981614536158. doi: 10.1177/2047981614536158.
25. Li T., Wang Q., Liu Y., Wang Z., Qin Y. Extraleural solitary fibrous tumor in nose: 2 cases report and review of literature // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2013. Vol. 27 (20). P. 1139–1142.
26. Li X.M., Reng J., Zhou P., Cao Y., Cheng Z.Z., Xiao Y., Xu G.H. Solitary fibrous tumors in abdomen and pelvis: imaging characteristics and radiologic pathologic correlation // *World J. Gastroenterol*. 2014. Vol. 20 (17). P. 5066–5073. doi: 10.3748/wjg.v20.i17.5066.
27. Mizuuchi Y., Yamamoto H., Nakamura K., Shirahane K., Souzaki M., Tanaka M., Oda Y. Solitary fibrous tumor of the thyroid gland // *Med. Mol. Morphol*. 2014. Vol. 47 (2). P. 117–122. doi: 10.1007/s00795-013-0056-6.
28. Omori Y., Saeki H., Ito K., Matsuzaki H., Tokita M., Itoh M., Tamito K., Ishiji T., Fukunaga M., Nakagawa H. Solitary fibrous tumour of the scalp // *Clin. Exp. Dermatol*. 2014. Vol. 39 (4). P. 539–541. doi: 10.1111/ced.12309.
29. Osuga T., Hayashi T., Ishiwatari H., Ono M., Yoshida M., Kimura Y., Hasegawa T., Sato Y., Sato T., Miyazaki K., Takimoto R., Kobune M., Kato J. Pancreatic metastasis from a solitary fibrous tumor of the central nervous system // *JOP*. 2014. Vol. 15 (1). P. 58–62. doi: 10.6092/1590-8577/1764.
30. Papadakis I., Koudounarakis E., Haniotis V., Karatzanis A., Velegarakis G. Atypical solitary fibrous tumor of the nose and maxillary sinus // *Head Neck*. 2013. Vol. 35 (3). E. 77–79. doi: 10.1002/hed.21909.
31. Parrozzani R., Fusetti S., Montesco C., Favero V., Midena E. Biphasic solitary fibrous tumor of the orbit with distant metastases // *Int. Ophthalmol*. 2013. Vol. 33 (6). P. 701–705. doi: 10.1007/s10792-012-9706-2.
32. Pipolo C., Maccari A., Messina F., Moneghini L., Felisati G. Late diagnosis of a solitary fibrous tumour of the parapharyngeal space in a continuous positive airway pressure-treated patient // *Acta Otorhinolaryngol. Ital*. 2010. Vol. 30 (3). P. 160–163.
33. Shimizu K., Tominaga A., Kinoshita Y., Usui S., Sugiyama K., Kurisu K. A case of solitary fibrous tumor in the sella turcica // *No Shinkei Geka*. 2013. Vol. 41 (10). P. 883–889.
34. Shnayder Y., Greenfield B.J., Oweity T., DeLucure M.D. Malignant solitary fibrous tumor of the tongue // *Am. J. Otolaryngol*. 2003. Vol. 24 (4). P. 246–249.
35. Tasdemir A., Soyuer I., Yurci A., Karahanli I., Akyildiz H. A huge solitary fibrous tumor localized in the pancreas: a young woman // *JOP*. 2012. Vol. 13 (3). P. 304–307.
36. Thompson C.F., Bhuta S.M., Abemayor E. Solitary fibrous tumor of the hypopharynx: case report and literature review // *Am. J. Otolaryngol*. 2013. Vol. 34 (5). P. 545–547. doi: 10.1016/j.amjoto.2013.03.005.
37. Tourabi K., Moussaoui A., Khaless A., Achboub A., Fejjal N., Hjira N., Kettani F., Ihrai H. Solitary fibrous tumor of the scalp: a case report // *Ann. Chir. Plast. Esthet*. 2008. Vol. 53 (6). P. 526–530. doi: 10.1016/j.anplas.2008.03.001.
38. Tritschler P., Coulter B., Gielen I. Solitary fibrous tumor of the kidney // *JBR-BTR*. 2014. Vol. 97 (5). P. 298–300.
39. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th Edition. Lyon, 2013. P. 80–82.
40. Yamada H., Hamada Y., Fujihara H., Fukami K., Mishima K., Nakaoka K., Kumagai K., Imamura E. Solitary fibrous tumor of the buccal space resected in combination with coronoidectomy // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol*. 2012. Vol. 114 (1): e. 9–14. doi: 10.1016/j.othot.2011.07.044.
41. Yamaguchi N., Komuro S., Kumagami H., Iwanaga T., Takahashi H. Laryngeal solitary fibrous tumor treated with a transcervical approach // *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2009. Vol. 141 (6). P. 790–791. doi: 10.1016/j.otohns.2009.03.032.

ABOUT THE AUTHORS

Baryshev Vladimir V., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Surgery and Radiation Therapy for Upper Respiratory Tract, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre affiliated to the National Medical Research Radiological Center (Obninsk, Kaluga region). Russia. E-mail: baryshev@mrcc.obninsk.ru. SPIN-code: 9853-3780.

Andreev Vyacheslav G., MD, Professor, Head of Department of Surgery and Radiation Therapy for Upper Respiratory Tract, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre affiliated to the National Medical Research Radiological Center (Obninsk, Kaluga region). Russia. E-mail: andreev@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 9163-8490.

Akki Ernest D., Researcher, Department of Surgery and Radiation Therapy for Upper Respiratory Tract, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre affiliated to the National Medical Research Radiological Center (Obninsk, Kaluga region). Russia. SPIN-code: 3225-2078.

Dvinskikh Nina Yu., MD, PhD, Head of Pathological Anatomy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre affiliated to the National Medical Research Radiological Center (Obninsk, Kaluga region). Russia.

Kondrashova Lyubov M., physician, Department of Pathological Anatomy, Tsyb Medical Radiological Research Centre affiliated to the National Medical Research Radiological Center (Obninsk, Kaluga region). Russia.

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ПЛЕОМОРФНАЯ САРКОМА СЕРДЦА: ВОЗМОЖНОСТИ СОВМЕЩЕННОЙ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ И РЕНТГЕНОВСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МЕСТНОГО РЕЦИДИВА ОПУХОЛИ И ОТДАЛЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Д.В. Рыжкова¹, Ю.В. Конради¹, Л.Б. Митрофанова¹, Н.А. Костеников²

ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург¹
ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург²
197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2. E-mail: d_ryjkova@mail.ru¹

Аннотация

Представлено клиническое наблюдение пациентки 52 лет с плеоморфной злокачественной фиброзной гистиоцитомой / недифференцированной плеоморфной саркомой левого предсердия. Через год после хирургического лечения первичной опухоли выполнено микрохирургическое удаление метастаза саркомы, локализованного в коре правой теменной доли головного мозга. При проведении ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином и ¹⁸F-ФДГ через 2 мес после удаления метастаза головного мозга выявлен местный рецидив саркомы в левом предсердии и метастаз в области латеральной стенки левого бокового желудочка головного мозга. Данное клиническое наблюдение иллюстрирует высокую эффективность ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ и ¹¹C-метионином в определении местного рецидива недифференцированной саркомы сердца. Следует отметить диагностическое преимущество ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином в определении метастатического поражения головного мозга.

Ключевые слова: недифференцированная плеоморфная саркома сердца, метастазы в головной мозг, позитронная эмиссионная томография, компьютерная томография, ¹⁸F-ФДГ, ¹¹C-метионин.

Своевременное выявление новообразований сердца способствует выбору оптимального метода лечения пациента и увеличению продолжительности жизни. Совмещенная позитронная эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография (ПЭТ/КТ) предоставляет информацию о природе первичного опухолевого очага, распространенности метастатического процесса и эффективности противоопухолевого лечения. В настоящей статье приводится клиническое наблюдение эффективности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) и ¹¹C-метионином для диагностики местного рецидива и метастазов недифференцированной плеоморфной саркомы сердца.

Описание клинического случая

Пациентка 52 лет стала отмечать резкое усиление одышки при незначительной физической нагрузке, общую слабость, головокружение. С диагнозом «нестабильная стенокардия» была госпитализирована. На коронарограммах обнаружена окклюзия правой коронарной артерии. При

выполнении эхокардиографии выявлено подвижное объемное образование левого предсердия размером 3,7×6,1 см, обтурирующее просвет митрального клапана. Образование характеризовалось однородной гипэхогенной плотностью и умеренной подвижностью. На основании результатов ЭхоКГ была диагностирована миксома. Принято решение о хирургическом лечении пациентки в объеме аутовенозного аорто-коронарного шунтирования задней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии и удаления новообразования. При ревизии полости левого предсердия была обнаружена опухоль размером 80×60×40 мм, гроздевидной формы, железистой консистенции, с участками кальциноза, крепящаяся к нижне-боковой стенке левого предсердия с переходом на его ушко и заднюю створку митрального клапана, с прорастанием в толщу эндокарда. Образование удалено полностью с отсечением основания на всем протяжении с фрагментами тканей ушка левого предсердия. При гистологическом исследовании: опухоль с характерными фибробластоподобными и гистио-

цитоподобными клетками (рис. 1) и обширными полями некрозов (рис. 2). Иммуногистохимический анализ установил экспрессию опухолевыми клетками маркеров *Vim*(+), *SMA*(+) (80 %), *CD68*(+). Индекс пролиферативной активности (*Ki67*+) – 32 % (рис. 3–5). На основании результатов морфологического исследования диагностирована плеоморфная злокачественная фиброзная гистиоцитома / недифференцированная плеоморфная саркома высокой степени злокачественности по *FNCLCC Grade 3* (6–8 score). Пациентка была выписана под наблюдение районного онколога. Получала 5 курсов полихимиотерапии эпирубицином и дакарбазином.

Ухудшение самочувствия через полгода после хирургического лечения: пациентка стала предъявлять жалобы на слабость в левой половине тела, выпадение предметов из руки, боль в левом плече, головокружение, головную боль, снижение зрения, шаткость при ходьбе, снижение памяти. На компьютерных томограммах головного мозга

обнаружено патологическое образование в коре правой теменной доли с выраженным перифокальным отеком и смещением срединных структур влево, подозрительное на метастаз. Образование удалено хирургическим путем под нейрофизиологическим контролем. По данным гистологического исследования: метастаз саркомы.

Для оценки распространенности опухолевого процесса пациентке была выполнена ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином и ^{18}F -ФДГ головного мозга, при котором в ложе удаленного новообразования правой теменной доли определялась зона аметаболизма, что свидетельствовало о радикальном хирургическом удалении метастаза, выявленного при компьютерной томографии. Дополнительно в области латеральной стенки левого бокового желудочка обнаружено второе метаболически активное образование – ранее не диагностированный метастаз (рис. 6). На ПЭТ/КТ томограммах органов грудной клетки с ^{11}C -метионином в левом предсердии зарегистрирован метаболически

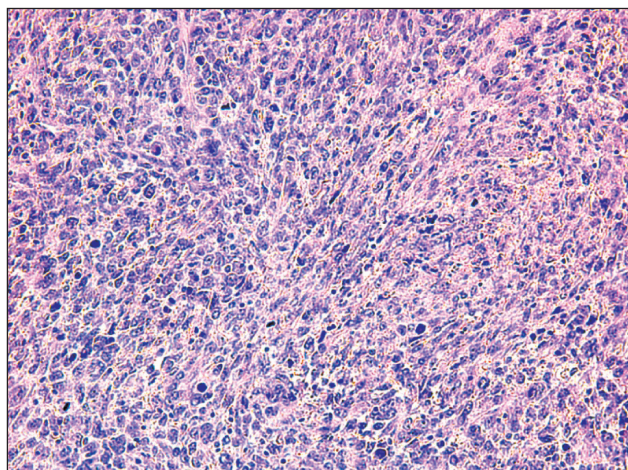


Рис. 1. Микрофото. Злокачественная гистиоцитома сердца. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

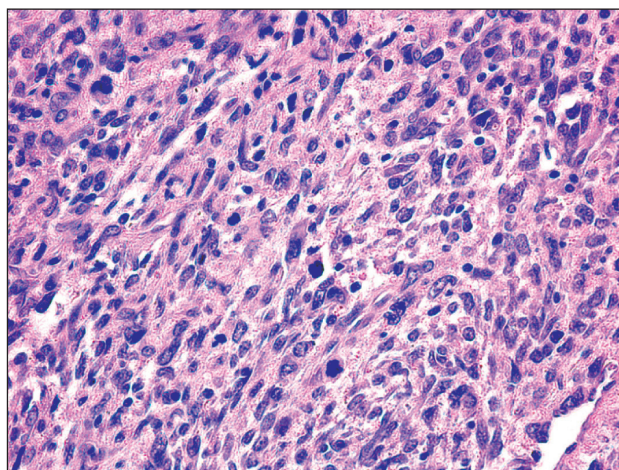


Рис. 2. Микрофото. Атипичные митозы в опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

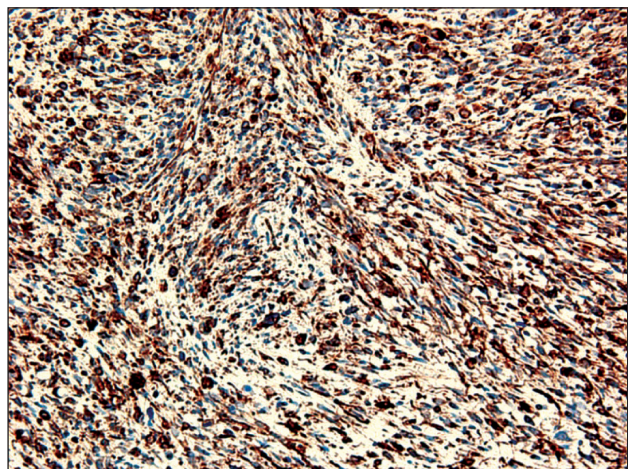


Рис. 3. Микрофото. Экспрессия виментина в злокачественной гистиоцитоме сердца. Антитело к виментину, $\times 100$

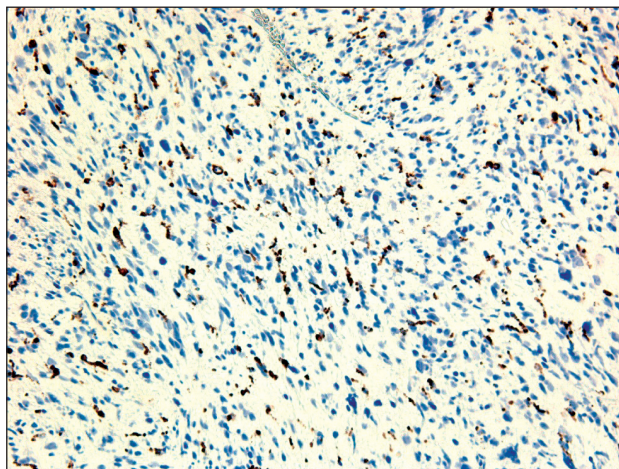


Рис. 4. Микрофото. Экспрессия CD68 в злокачественной гистиоцитоме сердца. Антитело к CD68, $\times 200$

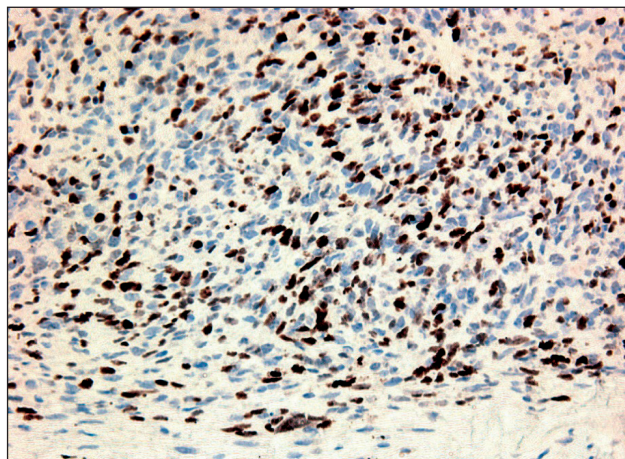


Рис. 5. Микрофото. Экспрессия Ki-67 в опухоли сердца.
Антитело к Ki-67, $\times 400$

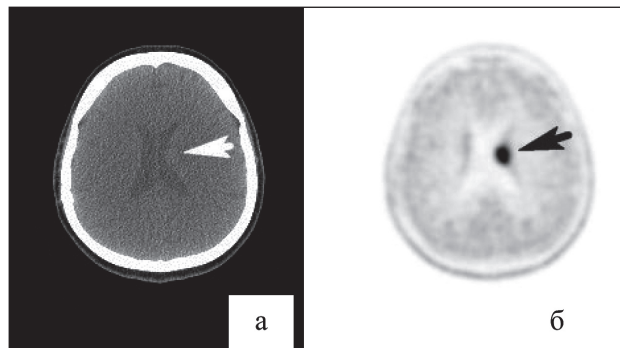


Рис. 6. Результаты ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином. Метастаз саркомы в латеральную стенку бокового желудочка головного мозга (стрелка). Примечание: а – компьютерная томограмма; б – ПЭТ-изображение

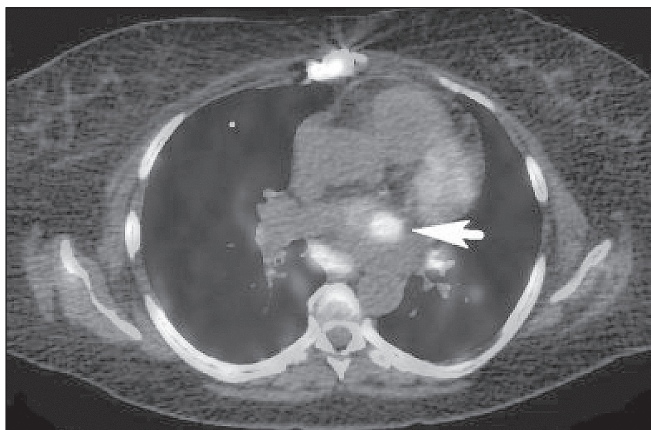


Рис. 7. Результаты ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином. Местный рецидив недифференцированной плеоморфной саркомы левого предсердия (указан стрелкой)

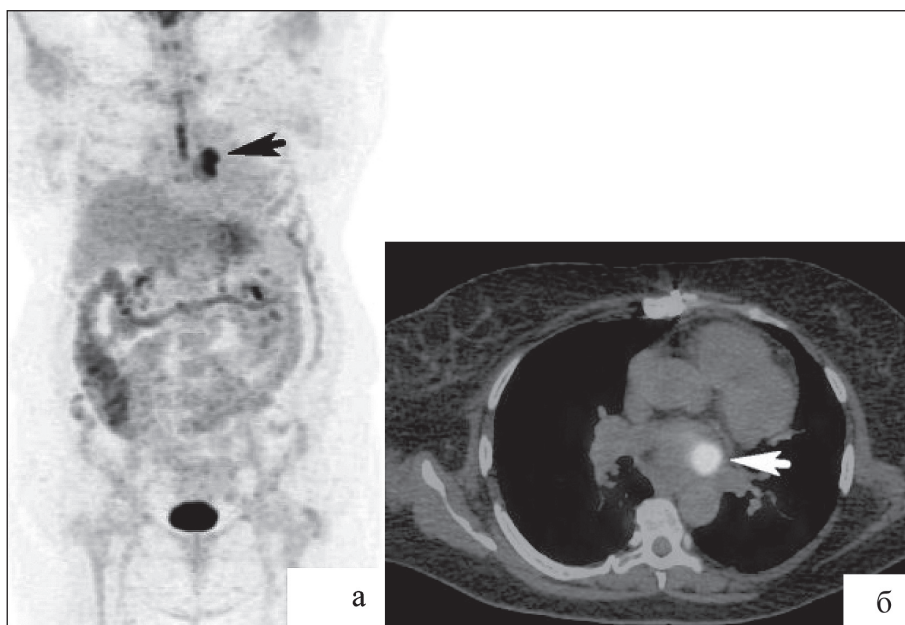


Рис. 8. Результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Местный рецидив недифференцированной плеоморфной саркомы левого предсердия (указан стрелкой). Примечание: а – ПЭТ всего тела. Очаг патологического накопления ^{18}F -ФДГ в проекции левого предсердия – местный рецидив недифференцированной плеоморфной саркомы. Гиперфиксация РП по ходу послеоперационного рубца; б – местный рецидив недифференцированной саркомы сердца, визуализируемый на ПЭТ всего тела с ^{18}F -ФДГ

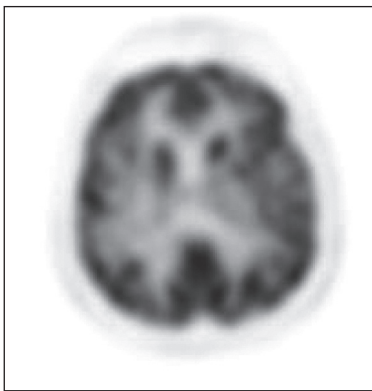


Рис. 9. ПЭТ/КТ головного мозга с ^{18}F -ФДГ. Очаги патологического накопления РФП не определяются

активный очаг, подозрительный на местный рецидив (рис. 7). При анализе данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ также обнаружено новообразование в левом предсердии, активно накапливающее радиофармацевтический препарат (РФП), неправильной формы, размером $3,3 \times 2,0 \times 2,3$ см, $\text{SUV} = 6,9$ (рис. 8). При этом на ПЭТ/КТ изображениях головного мозга очаги патологического накопления РФП не установлены (рис. 9).

Обсуждение

Злокачественная плеоморфная фиброзная гистиоцитома, или недифференцированная плеоморфная саркома, – разновидность саркомы мягких тканей, имеющая фибробластическую и миобластическую дифференцировку и клеточный полиморфизм [4]. Недифференцированная плеоморфная саркома чаще всего локализуется в левом предсердии, но может встречаться и в других отделах сердца. Опухоль характеризуется внутриполостным ростом и, как и миксома левого предсердия, может проявляться клиническими симптомами легочного застоя, митрального стеноза и обструкции легочных вен. Недифференцированная плеоморфная саркома, как правило, метастазирует в легкие, лимфатические узлы, почки и кожу [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г., Тузиков С.А., Завьялов А.А., Завьялова М.В., Перельмутер В.М., Крицкая Н.Г., Вторушин С.В. Первичная злокачественная опухоль сердца // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 1. С. 95–99.
2. Национальное руководство по радионуклидной диагностике: в 2 т. / Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Томск: STT, 2010. Т. 1. 290 с.
3. Тимошенко А.О., Корнева Е.П., Ростовцев М.В. МСКТ в диагностике первичных опухолей сердца // Сибирский онкологический журнал. Приложение № 2. 2011. С. 68–69.

Получение биопсийного материала из опухолей сердца до операции, как правило, сопряжено с техническими трудностями, поэтому ключевую роль в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных кардиальных неоплазий играют неинвазивные технологии лучевой визуализации, прежде всего ПЭТ/КТ [1–3]. Самым распространенным РФП для диагностики злокачественных новообразований методом ПЭТ/КТ является ^{18}F -ФДГ. Вследствие экспрессии опухолевой тканью глюкозо-транспортных белков ^{18}F -ФДГ избирательно аккумулируется в первичном очаге и метастазах злокачественных опухолей. В рассмотренном клиническом наблюдении на ПЭТ/КТ изображениях всего тела, выполненных с ^{18}F -ФДГ, обнаружен местный рецидив недифференцированной плеоморфной саркомы левого предсердия, однако с помощью ПЭТ/КТ исследования с ^{11}C -метионином была получена дополнительная информация о наличии метастаза в головном мозге. Туморотропные свойства ^{11}C -метионина изучены давно. Аминокислота метионин участвует в синтезе белка и является предшественником S-аденозилметионина – донора метильных групп в различных биохимических реакциях. В клетках злокачественных опухолей ингибирован внутриклеточный синтез метионина, поэтому существенно увеличивается трансмембранный транспорт аминокислот, в том числе метионина, из межклеточного вещества в клетку для обеспечения биосинтеза белка. Основным преимуществом ^{11}C -метионина является отсутствие физиологического захвата РФП тканями головного мозга. Это свойство РФП существенно улучшает визуализацию метастазов.

Таким образом, представленное клиническое наблюдение иллюстрирует высокую эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{11}C -метионином для определения местного рецидива недифференцированной саркомы сердца. Следует отметить диагностическое преимущество ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином в определении метастатического поражения головного мозга.

4. Matushansky I., Charytonowicz E., Mills J., Siddiqi S., Hricik T., Cordon-Cardo C. MFH classification: differentiating undifferentiated pleomorphic sarcoma in the 21st century // Expert Rev. Anticancer Ther. 2009. Vol. 9 (8). P. 1135–1144. doi: 10.1586/era.09.76.

5. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart (World Health Organization Classification of Tumours) / Ed. by W.D. Travis, E. Brambilla, H.K. Müller-Hermelink, C.C. Harris. IARC-Press, Lyon, 2004. 341 p.

Поступила 10.07.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рыжкова Дарья Викторовна, доктор медицинских наук, руководитель НИЛ ядерной кардиологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). E-mail: d_ryjkova@mail.ru. SPIN-код: 7567-6920. AuthorID: 424778

Конради Юрий Вадимович, клинический ординатор НИЛ ядерной кардиологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация).

Митрофанова Любовь Борисовна, доктор медицинских наук, руководитель НИЛ патоморфологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). SPIN-код: 9552-8248. AuthorID: 638012

Костеников Николай Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением позитронной эмиссионной томографии, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). AuthorID: 83116

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

UNDIFFERENTIATED PLEOMORPHIC CARDIAC SARCOMA: THE ADVANTAGES OF PET/CT IN DETECTION OF LOCAL RECURRENCE AND DISTANT METASTASES (CASE REPORT)

D.V. Ryzhkova¹, Y.V. Konradi¹, L.B. Mitrofanova¹, N.A. Kostenikov²

Federal North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg¹

Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg²

2, Akkuratova str., 197341-Sankt-Peterburg, Russia, E-mail: d_ryzkova@mail.ru¹

Abstract

The paper presents a case of a 52-year-old female patient with pleomorphic malignant fibrous histiocytoma/undifferentiated pleomorphic sarcoma of the left atrium. One year after surgical resection of the primary tumor, microsurgical removal of the right parietal lobe metastatic tumor was performed. PET/CT with ¹¹C-methionine and ¹⁸F-FDG performed 2 months after surgical resection of brain metastasis revealed local recurrence of sarcoma in the left atrium and left lateral ventricle metastases. This clinical case demonstrates high diagnostic accuracy of PET/CT with ¹⁸F-FDG and ¹¹C-methionine in detecting local recurrence of cardiac undifferentiated sarcoma, however, PET/CT with ¹¹C-methionine appears to be superior to PET/CT with ¹⁸F-FDG in detecting brain metastasis.

Key words: undifferentiated pleomorphic cardiac sarcoma, brain metastases, positron emission tomography, computed tomography, ¹⁸F-FDG, ¹¹C-methionine.

REFERENCES

1. Dobrodeev A.Yu., Afanasyev S.G., Tuzikov S.A., Zavyalov A.A., Zavyalova M.V., Perelmutter V.M., Kritskaya N.G., Vtorushin S.V. Primary malignant tumor of the heart // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2008. № 1. P. 95–99. [in Russian]
2. National guide on radionuclide diagnostics. / Ed. by Yu.B. Lishmanov V.I. Chernov. Tomsk: STT, 2010. Vol. 1. 290 p. [in Russian]
3. Timoshenko A.O., Korneva E.P., Rostovtsev M.V. Multispiral computed tomography in diagnostics of primary cardiac tumors // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2011. Suppl. 2. P. 68–69. [in Russian]

4. Matushansky I., Charytonowicz E., Mills J., Siddiqi S., Hricik T., Cordon-Cardo C. MFH classification: differentiating undifferentiated pleomorphic sarcoma in the 21st century // Expert Rev. Anticancer Ther. 2009. Vol. 9 (8). P. 1135–1144. doi: 10.1586/era.09.76.

5. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart (World Health Organization Classification of Tumours) / Ed. by W.D. Travis, E. Brambilla, H.K. Müller-Hermelink, C.C. Harris. IARC-Press, Lyon, 2004. 341 p.

ABOUT THE AUTHORS

Ryzhkova Daria Viktorovna, MD, DSc, Head of Nuclear Cardiology Laboratory, Federal North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russian Federation). E-mail: d_ryzkova@mail.ru. SPIN-code: 7567-6920. AuthorID: 424778

Konradi Yuri Vadimovich, MD, resident, Nuclear Cardiology Laboratory, Federal North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russian Federation).

Mitrofanova Lyubov Borisovna, MD, DSc, Head of Pathology Laboratory, Federal North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russian Federation). SPIN-code: 9552-8248. AuthorID: 638012

Kostenikov Nikolay Anatolievich, MD, DSc, Head of Positron Emission Tomography Department, Federal North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russian Federation). AuthorID: 83116

СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ СИНХРОННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ: АДЕНОКАРЦИНОМЫ ШЕЙКИ МАТКИ И СИНХРОННОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

С.В. Молчанов¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, О.В. Шпилева¹, Н.Г. Трухачева¹,
Е.А. Фесик¹, В.М. Перельмутер¹

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск²

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: sergemolchanov@yandex.ru¹

Аннотация

Представлен редкий клинический случай сочетания аденокарциномы шейки матки и первичного плоскоклеточного рака яичников, рассмотрены вопросы эпидемиологии данных нозологий, тактика лечения.

Ключевые слова: аденокарцинома шейки матки, плоскоклеточный рак яичников, первично-множественные злокачественные опухоли, комбинированное лечение.

Первичный плоскоклеточный рак яичников – довольно редкая опухоль, характеризующаяся плохим прогнозом [11]. Наиболее часто плоскоклеточный рак яичника выявляется в кистозной тератоме, в эндометриоидных кистах или в опухоли Бреннера [7]. Ряд авторов отмечает, что плоскоклеточный рак яичников развивается у женщин, у которых отмечается плоскоклеточная метаплазия с дисплазией в слизистой цервикального канала или эндометрия [9].

Пациентка С., 44 лет, поступила в гинекологическое отделение Томского НИИ онкологии 05.02.2014. При поступлении предъявляла жалобы на дискомфорт внизу живота. Из анамнеза: в течение 3 мес отмечала нарушение менструального цикла по типу гиперменорреи. При обращении к гинекологу по месту жительства при УЗИ малого таза выявлено объемное образование шейки матки. Проведена биопсия. Гистологическое заключение (пересмотр в Томском НИИ онкологии): аденокарцинома умеренной и высокой степени дифференцировки с единичными папиллярными структурами. Из гинекологического анамнеза: беременностей – 8, родов – 3, аборт – 5. В течение 2 лет использовала ВМС Мирена, которая была удалена во время РДВ.

При осмотре влагалище емкое, шейка матки до 3 см, визуально не изменена, матка до 5 нед, подвижная, безболезненная, придатки слева не увеличены, безболезненные, справа придатки увеличены до 5 см, подвижные, безболезненные, своды мягкие, эластичные. При УЗИ малого таза в верхней трети шейки матки до границы с перешейком

определяется объемное образование повышенной эхогенности 52×35 мм с нечеткими неровными контурами, выраженным кровотоком, неоднородной структуры за счет точечных и линейных гиперэхогенных включений, цервикальный канал в верхней трети на фоне объемного образования не определяется. Правый яичник представлен объемным образованием, размерами 46×23×30 мм, в нем определяется жидкостное образование, диаметром 27 мм с ровным нечетким контуром, множественными перегородками и взвесью. Тазовые лимфоузлы не визуализируются. По данным МРТ малого таза: шейка матки лонгирована, в области верхнего и среднего сегмента шейки визуализируется циркулярно растущее опухолевое образование размерами в поперечнике 46×42 мм, по длиннику – 51 мм. Опухоль инфильтрирует все слои шейки кроме наружного, цервикальный канал. Структура опухоли кистозно-солидная, при контрастном усилении активно накапливает контрастное вещество, в режиме DWI имеет гиперинтенсивный МР-сигнал. В области правого яичника визуализируется кистозно-солидное опухолевое образование, размерами 44×43 мм, ткань яичника не визуализируется, образование имеет гиперинтенсивный сигнал в режиме DWI, активно накапливает контрастное вещество при контрастном усилении. Контур его бугристый, имеется псевдокапсула. Тазовые и парааортальные лимфоузлы не увеличены. При УЗИ печени, почек, рентгенографии органов грудной клетки данных за отдаленное метастазирование не получено.

Таким образом, по результатам дооперационного обследования был поставлен диагноз: рак

шейки матки Ib₂ ст., опухоль правого яичника, подозрение на метастаз в яичник. Принято решение о проведении оперативного вмешательства в объеме расширенной экстирпации матки с придатками с экспресс-цитологическим исследованием опухоли яичника.

Во время операционной ревизии выявлено, что правый яичник представлен солидным образованием без экстракапсулярных разрастаний до 4 см

в диаметре, на разрезе имелся участок кровоизлияния и узловое образование до 2,5 см. При экспресс-цитологическом исследовании в мазках-отпечатках обнаружены опухолевые клетки. Выполнена операция в объеме расширенной экстирпации матки с придатками, оментэктомии, хирургического стадирования. Макропрепарат: в цервикальном канале отмечается разрастание опухолевой ткани, распространяющееся по длине

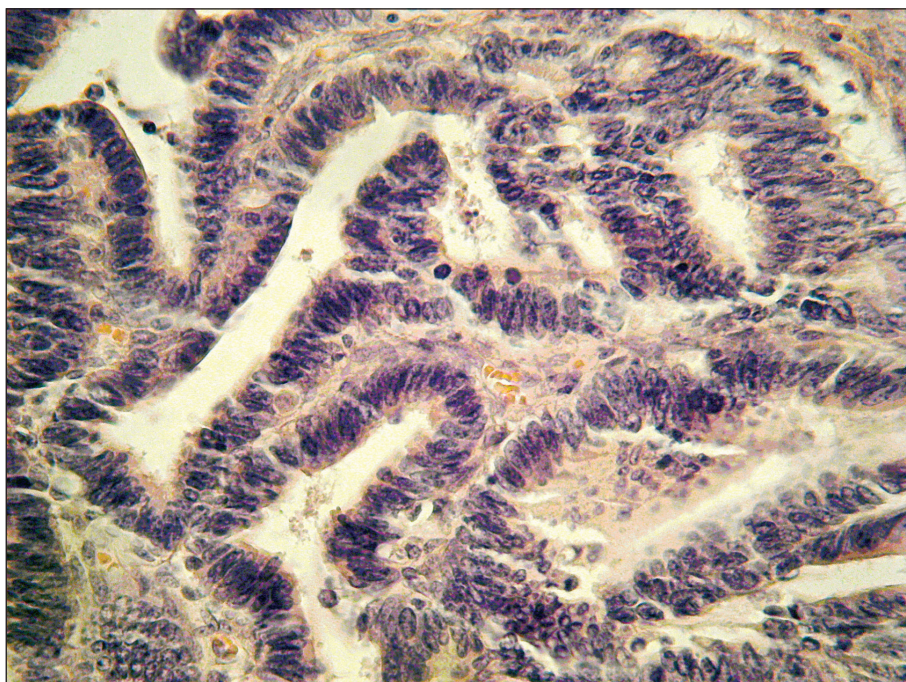


Рис. 1. Микрофото. Аденокарцинома цервикального канала. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

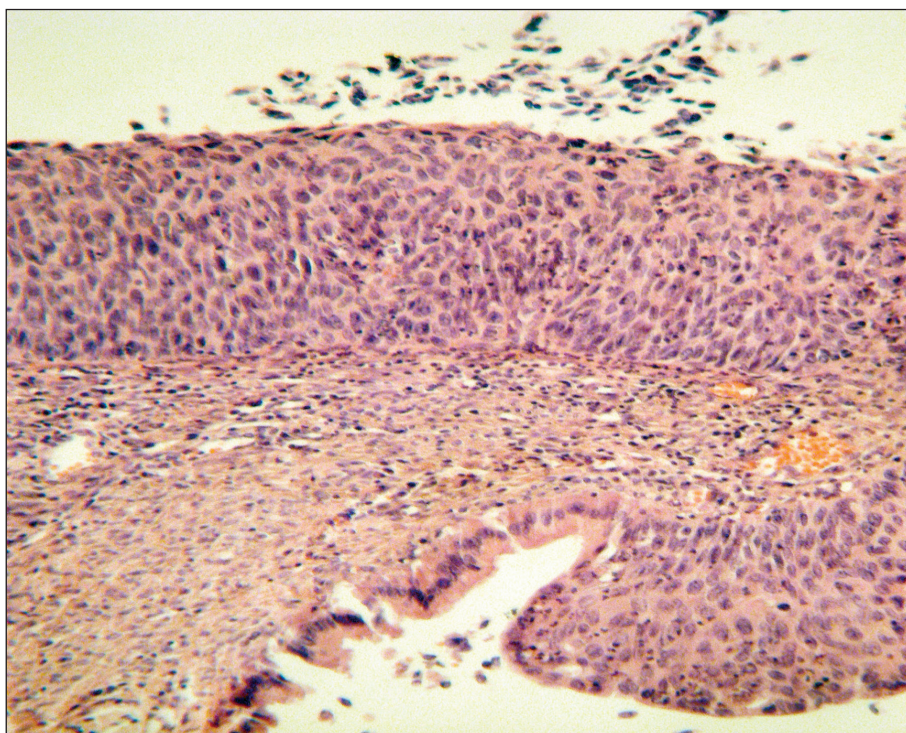


Рис. 2. Микрофото. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия – CIN III (HSIL). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

цервикального канала до 3,5 см, с глубиной инвазии на 2/3 толщины шейки матки. Эндометрий бледно-розового цвета, однородный на всем протяжении. В толще миометрия – узел до 1 см. Правый яичник представлен тканью светло-серого цвета с наличием кисты, заполненной рыхлым красно-коричневым содержимым. Маточные трубы, второй яичник и сальник обычного строения, визуально не изменены.

При гистологическом исследовании операционного материала: опухоль в цервикальном канале представлена железами различной формы и величины, местами с наличием криброзных структур. Эпителий призматический с округло-овальными полиморфными ядрами, с немногочисленными фигурами митоза, умеренной эозинофильной цитоплазмой. В строме – умеренная лимфоидная инфильтрация (рис. 1). В слизистой цервикального канала обнаружены фокусы цервикальной интраэпителиальной неоплазии III степени (HSIL) (рис. 2). В правом яичнике обнаружены многочисленные фокусы плоскоклеточного неороговевающего рака в виде гнезд с некрозом в центральной части (рис. 3). Эндометрий с признаками секреторной перестройки, рыхлой цитогенной стромой, извитыми и пилообразными железами со светлым эпителием и многочисленными фокусами плоскоклеточной метаплазии с тяжелой дисплазией.

При иммуногистохимическом исследовании опухоли правого яичника отмечается ярко выраженная экспрессия в опухоли HMW (clone 34βE12, Dako), P63 (Novocastra). В части опухолевых клеток отмечается экспрессия CA 125 (Ovarian Cancer Antigen) (clone Ov185:1, Novocastra) (рис. 4).

Таким образом, на основании гистологического и иммуногистохимического исследования, выставлен диагноз: ПМЗО. Синхронный рак: 1. Аденокарцинома цервикального канала эндометриального типа Ib₂ стадии (T_{1b2}N₀M₀) умеренной

степени дифференцировки, с глубиной инвазии на 2/3 толщины шейки, распространенностью до 3,5 см. 2. Плоскоклеточный неороговевающий рак правого яичника Ia стадии (T_{1a}N₀M₀) умеренной степени дифференцировки с участками некроза опухоли. Фоновые изменения: в цервикальном канале фокусы CIN III (HSIL). В эндометрии фокусы плоскоклеточной метаплазии с дисплазией тяжелой степени. Интрамуральная лейомиома тела матки. Хронический двусторонний сальпингит, вне обострения.

Послеоперационный период протекал удовлетворительно, швы сняты на 9-е сут, заживление первичным натяжением. В послеоперационном периоде проведен курс сочетанной лучевой терапии: дистанционная гамма-терапия на область малого таза в СОД 44–46 Гр, внутрисполостная гамма-терапии на культю влагалища в СОД 25 Гр с последующими 4 курсами адъювантной химиотерапии по схеме «цисплатин + паклитаксел» после завершения лучевой терапии. Пациентка состоит на диспансерном наблюдении, при контрольном обследовании признаков рецидива нет. Время наблюдения с момента постановки диагноза составляет 18 мес.

Особенность данного клинического случая состоит в синхронности злокачественных опухолей репродуктивной системы, относительной редкости аденокарциномы шейки матки, крайне редкой встречаемости плоскоклеточного рака яичников. Наибольший анализ частоты первично-множественных опухолей репродуктивной системы проведен С.Я. Максимовым [1]. В исследование включены данные о 18 800 больных, в том числе со злокачественными опухолями тела матки (n=2157), молочной железы (n=8167), шейки матки (n=3812), яичников (n=1992), толстой кишки (n=2072), вульвы (n=520) и влагалища (n=80). В 714 (3,8 %) случаях были выявлены полинеоплазии, из них

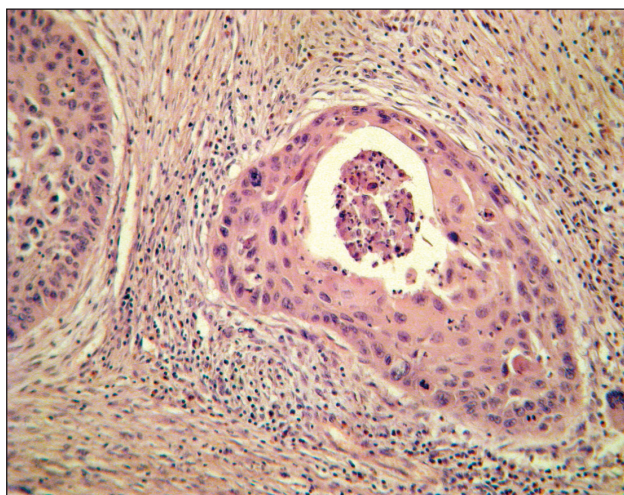


Рис. 3. Микрофото. Плоскоклеточный рак яичника с фокусами некроза опухоли в центральной части. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

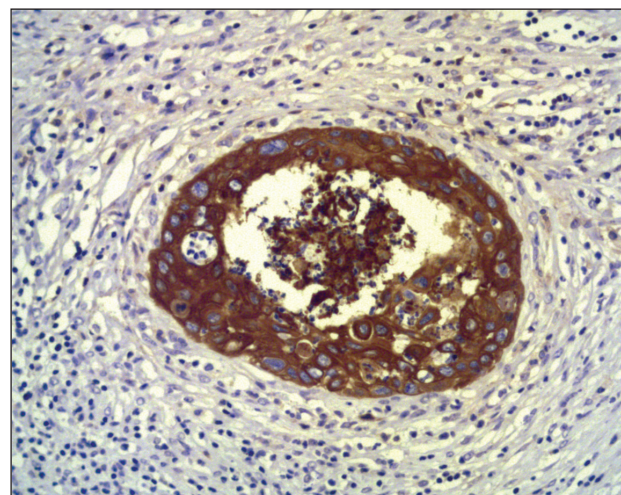


Рис. 4. Микрофото. Позитивная экспрессия HMW (Cytokeratine, High Molecular Weight) в структурах плоскоклеточного рака яичника. Иммуногистохимическое исследование, ×200

лишь в 5 (0,03 %) случаях отмечалось сочетание опухолей шейки матки и яичников. Таким образом, сочетание рака шейки матки и рака яичников, представленное выше, является крайне редким.

В соответствии с гистологической классификацией опухолей шейки матки (2003 г.) эпителиальные опухоли шейки матки делятся на 5 групп: плоскоклеточные, железистые, другие эпителиальные, нейроэндокринные опухоли и недифференцированные карциномы шейки матки [9]. Около 80 % всех злокачественных опухолей шейки матки составляет плоскоклеточный рак, в большинстве остальных случаев наблюдается аденокарцинома [6]. Показано, что эндометриоидная аденокарцинома шейки матки встречается в 25 % всех цервикальных аденокарцином и занимает II место вслед за муцинозным вариантом, который встречается в 62,5 % случаев [3].

Плоскоклеточный рак яичников является редкой патологией и наблюдается менее чем в 1 % злокаче-

ственных опухолей яичников, при этом в большинстве случаев возникает при малигнизации зрелой тератомы [5]. Де ново данный гистотип опухоли встречается значительно реже [8]. Наибольшее количество наблюдений плоскоклеточного рака яичников представлено M.R. Pins et al. (1996) [10], было проанализировано 37 случаев плоскоклеточного рака яичников, из которых 11 – составляли пациентки с процессом де ново. Возраст пациенток варьировал от 27 до 73 лет [10].

Адьювантная терапия плоскоклеточного рака яичников остается нерешенным вопросом ввиду малого количества наблюдений. Ряд авторов указывают на возможность использования паклитаксела в комбинации с препаратами платины [7, 8]. Также обсуждается возможность использования лучевой терапии [2]. Прогноз при плоскоклеточном раке яичников неблагоприятный – до 80 % больных погибают в течение нескольких месяцев после постановки диагноза [2, 4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Максимов С.Я. Первично-множественные опухоли репродуктивной системы // Практическая онкология. 2009. Т. 10, № 2. С. 117–123.
2. Acien P., Abad M., Mayol M.J., Garcia S., Garde J. Primary squamous cell carcinoma of the ovary associated with endometriosis // Int. J. Gynecol. Obstet. 2010. Vol. 108 (1). P. 16–20. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.08.019.
3. Barbu I., Craitoiu S., Margaritescu C. Cervical adenocarcinoma: a retrospective clinicopathologic study of 16 cases // Rom. J. Morphol. Embryol. 2012. Vol. 53 (3). P. 615–624.
4. Chien S.C., Sheu B.C., Chang W.C., Wu M.Z., Huang S.C. Pure primary squamous cell carcinoma of the ovary: a case report and review of the literature // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2005. Vol. 84 (7). P. 706–708.
5. Dos Santos L., Mok E., Iasonos A., Park K., Soslow R.A., Aghajanian C., Alektiar K., Barakat R.R., Abu-Rustum N.R. Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary: a case series and review of the literature // Gynecol. Oncol. 2007. Vol. 105 (2). P. 321–324. doi:10.1016/j.ygyno.2006.12.008.
6. Greer B.E., Koh W., Abu-Rustum N.R., Apte S.M., Campos S.M., Chan J., Cho K.R., Copeland L., Crispens M.A., Dupont N., Eifel P.J., Gaffney D.K., Huh W.K., Kapp D.S., Lurain J.R. 3rd, Martin L., Morgan M.A., Morgan R.J. Jr., Mutch D., Remmenga S.W., Reynolds R.K., Small W. Jr., Teng N., Valea F.A. Cervical Cancer // J. Natl. Compr. Cancer Network. 2010. Vol. 8 (12). P. 1388–1416.
7. Mahe E., Sur M. Squamous lesions of the ovary // Arch. Pathol. Lab. Med. 2011. Vol. 135 (12). P. 1611–1614. doi: http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2010-0640-RS.
8. Park J.Y., Song J.S., Choi G., Kim J.H., Nam J.H. Pure primary squamous cell carcinoma of the ovary: A report of two cases and review of the literature // Int. J. Gynecol. Pathol. 2010. Vol. 29 (4). P. 328–334. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181c6d965.
9. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs, World Health Organization Classification of Tumours / Ed. F.A. Tavassoli, R.H. Young, M.R. Stratton. IARC Press, Lyon, 2003. 300 p.
10. Pins M.R., Young R.H., Daly W.J., Scully R.E. Primary squamous cell carcinoma of the ovary. Report of 37 cases // Am. J. Surg. Pathol. 1996. Vol. 20 (7). P. 823–833.
11. Todo Y., Minobe S., Sasaki M., Yamamoto R., Sakuragi N. A case of pure-type ovarian squamous cell carcinoma for which combination chemotherapy consisting of paclitaxel and carboplatin was not effective // Gynecol. Oncol. 2005. Vol. 97 (1). P. 223–227.

Поступила 8.09.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Молчанов Сергей Валериевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гинекологии с группой профилактики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com. SPIN-код 2719-3289.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделением гинекологии с группой профилактики, Томский НИИ онкологии; профессор кафедры онкологии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6316-1146.

Шпилева Ольга Владимировна, младший научный сотрудник отделения гинекологии с группой профилактики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: Lela2009@sibmail.ru. SPIN-код: 1441-0681.

Трухачева Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: nataly-tru@yandex.ru. SPIN-код: 5707-6093.

Фесик Евгения Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии и цитологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: fesik-evgenija@rambler.ru. SPIN-код: 6622-7291.

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением патологической анатомии и цитологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-код: 6252-5391.

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

A CASE OF MULTIPLE PRIMARY CANCER: SYNCHRONOUS CERVICAL ADENOCARCINOMA AND SQUAMOUS CELL OVARIAN CARCINOMA

S.V. Molchanov¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, O.V. Shpileva¹, N.G.Trukhacheva¹, E.A. Fesik¹, V.M. Perelmutter¹

Tomsk Cancer Research institute, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Tomsk ²
5, Kooperativny per., 634009-Tomsk, e-mail: sergemolchanov@yandex.ru¹

Abstract

A rare clinical case of synchronous cervical adenocarcinoma and primary squamous cell ovarian carcinoma has been presented. Epidemiological and treatment aspects have been analyzed.

Key words: cervical adenocarcinoma, squamous cell ovarian carcinoma, multiple primary cancer, combined modality treatment.

REFERENCES

1. Maksimov S.Ja. Primary multiple tumors of the reproductive system // *Prakticheskaja onkologija*. 2009. Vol. 10 (2). P. 117–123. [in Russian]
2. Acien P., Abad M., Mayol M.J., Garcia S., Garde J. Primary squamous cell carcinoma of the ovary associated with endometriosis // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2010. Vol. 108 (1). P. 16–20. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.08.019.
3. Barbu I., Craitoiu S., Margaritescu C. Cervical adenocarcinoma: a retrospective clinicopathologic study of 16 cases // *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2012. Vol. 53 (3). P. 615–624.
4. Chien S.C., Sheu B.C., Chang W.C., Wu M.Z., Huang S.C. Pure primary squamous cell carcinoma of the ovary: a case report and review of the literature // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2005. Vol. 84 (7). P. 706–708.
5. Dos Santos L., Mok E., Iasonos A., Park K., Soslow R.A., Aghajanian C., Alektiar K., Barakat R.R., Abu-Rustum N.R. Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary: a case series and review of the literature // *Gynecol. Oncol.* 2007. Vol. 105 (2). P. 321–324. doi:10.1016/j.ygyno.2006.12.008.
6. Greer B.E., Koh W., Abu-Rustum N.R., Apte S.M., Campos S.M., Chan J., Cho K.R., Copeland L., Crispens M.A., Dupont N., Eifel P.J., Gaffney D.K., Huh W.K., Kapp D.S., Lurain J.R. 3rd, Martin L., Morgan M.A., Morgan R.J. Jr., Mutch D., Remmenga S.W., Reynolds R.K., Small W. Jr., Teng N., Valea F.A. Cervical Cancer // *J. Natl. Compr. Cancer Network*. 2010. Vol. 8 (12). P. 1388–1416.
7. Mahe E., Sur M. Squamous lesions of the ovary // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2011. Vol. 135 (12). P. 1611–1614. doi: http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2010-0640-RS.
8. Park J.Y., Song J.S., Choi G., Kim J.H., Nam J.H. Pure primary squamous cell carcinoma of the ovary: A report of two cases and review of the literature // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2010. Vol. 29 (4). P. 328–334. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181c6d965.
9. *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*, World Health Organization Classification of Tumours / Ed. F.A. Tavassoli, R.H. Young, M.R. Stratton. IARC Press, Lyon, 2003. 300 p.
10. Pins M.R., Young R.H., Daly W.J., Scully R.E. Primary squamous cell carcinoma of the ovary. Report of 37 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* 1996. Vol. 20 (7). P. 823–833.
11. Todo Y., Minobe S., Sasaki M., Yamamoto R., Sakuragi N. A case of pure-type ovarian squamous cell carcinoma for which combination chemotherapy consisting of paclitaxel and carboplatin was not effective // *Gynecol. Oncol.* 2005. Vol. 97 (1). P. 223–227.

ABOUT THE AUTHORS

Molchanov Sergey Valerievich, MD, PhD, Researcher, Department of Gynecology with the Group of Cancer Prevention, Tomsk Cancer Research Institute, (Tomsk, Russian Federation). E-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com. SPIN-code: 2719-3289.

Kolomiets Larisa Alexandrovna, MD, Professor, Honored Science Worker of Russian Federation, Head of Gynecology Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 6316-1146.

Shpileva Olga Vladimirovna, Researcher, Department of Gynecology with the Group of Cancer Prevention, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: Lela2009@sibmail.ru. SPIN-code: 1441-0681.

Trukhacheva Natalia Gennadievna, MD, PhD, Senior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: nataly-tru@yandex.ru. SPIN-code: 6707-6093.

Fesik Evgenia Anatolyevna, MD, PhD, pathologist, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Tomsk Cancer Research Institute, (Tomsk, Russian Federation). E-mail: fesik-evgenija@rambler.ru. SPIN-code: 6622-7291.

Perelmutter Vladimir Mikhailovich, MD, Professor, Head of Department of Pathological Anatomy and Cytology, Tomsk Cancer Research Institute, (Tomsk, Russian Federation). E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-код: 6252-5391.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАКА РОТОГЛОТКИ

Е.Л. Чойнзонов, С.О. Подвязников, А.У. Минкин, А.М. Мудунов, Р.И. Азизян, И.Н. Пустынский, Т.Д. Таболиновская, В.Ж. Бржезовский, С.Б. Алиева

Клинические рекомендации подготовлены на основании материалов научно-практической конференции Проблемной комиссии «Опухоли головы и шеи» Научного совета по злокачественным новообразованиям Отделения медицинских наук Российской академии наук и Министерства здравоохранения РФ, посвященной памяти профессора Александра Ильича Пачеса, «Актуальные вопросы диагностики и лечения рака ротоглотки» (25 июня 2015 г., г. Архангельск)

Ротоглотка – анатомически сложная область, играющая важную роль в функции пищеварительной и дыхательной систем. Выделяют следующие анатомические области ротоглотки:

1. Передняя стенка

(язычно-надгортанная область):

1) основание языка (кзади от желобовидных сосочков или задняя треть) (C01);

2) ямка надгортани (C10.0);

2. Боковая стенка (C10.2):

1) миндалина (C09.9);

2) миндаликовая ямка (C09.0) и миндаликовые колонны (C09.1);

3) язычно-миндаликовая борозда (C09.1);

3. Задняя стенка (C10.3);

4. Верхняя стенка:

1) нижняя поверхность мягкого неба (C05.1);

2) небный язычок (C05.2).

Статистические сведения

В 2013 г. в России было зарегистрировано 2 202 новых случая заболевания раком ротоглотки, в числе заболевших 1 890 (85,8 %) мужчин и 312 (14,2 %) женщин. Общий показатель заболеваемости на 100 000 населения России составил 1,5 (для мужчин – 2,8, для женщин – 0,33). Пик заболеваемости у мужчин и женщин отмечался в возрастных группах 40–54, 55–59, 70 лет и старше, на которые приходится 97,9 % больных. Средний возраст мужчин – 60 лет, женщин – 60,8 года.

Диагностика

Опухоли ротоглотки доступны осмотру и пальпации, однако в большинстве случаев (более 80 %) заболевание диагностируется при III и IV стадиях опухолевого процесса. На ранних этапах развития заболевания, как правило, беспокоит чувство дискомфорта и боли при глотании, в связи с чем больные обращаются к оториноларингологу, стоматологу, терапевту. В случае если опухоль не была выявлена при первом осмотре и больному назначено противовоспалительное лечение, неэффективность терапии должна сразу насторожить врача,

и пациента следует направить на консультацию к онкологу – специалисту по опухолям головы и шеи. В ряде случаев первым симптомом заболевания является появление метастазов на шее. Опухоли миндалины и корня языка могут достигать большого размера без изъязвления поверхности, вызывая лишь неловкость при глотании. Отсутствие должного опыта у врача и элементарной онкологической настороженности приводит к диагностическим ошибкам. Знание особенностей клинического течения новообразований ротоглотки позволяет правильно составить план обследования и своевременно установить диагноз.

Диагностика рака ротоглотки включает комплекс методов физикального и инструментального обследования. Сбор анамнеза, анализ жалоб больного, тщательный осмотр полости рта, ротоглотки и других отделов глотки с использованием цитологического и гистологического методов (соскоб, биопсия, пункция участков, подозрительных на опухоль), пальпация доступных отделов ротоглотки и лимфоузлов шеи. Для детализации визуальной картины необходимо проведение эндоскопического исследования, которое позволяет уточнить распространенность опухолевого процесса на другие отделы глотки. Обязательное гистологическое исследование включает изучение морфологических признаков злокачественности – степени дифференцировки (G), как важного прогностического фактора.

Для оценки состояния регионарных лимфатических узлов показано УЗИ шеи, которое также может дать ценную информацию при изучении первичной опухоли корня языка. При выявлении «патологических» лимфатических узлов выполняется их пункция под контролем УЗИ, что особенно важно при непальпируемых метастазах. Наличие реализованных метастазов в лимфатических узлах шеи является важным прогностическим критерием, влияющим на тактику лечения.

Для оценки распространенности рака ротоглотки и регионарных метастазов, взаимоотношения опухоли с окружающими структурами выполняют

ся КТ и МРТ. Особенно важны эти исследования для определения границ опухолевого поражения при значительном местном и регионарном распространении с целью оценки операбельности. При подозрении на наличие отдаленных метастазов проводят исследования соответствующих органов (лёгкие, кости, органы брюшной полости): КТ, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, сканирование костей скелета, при необходимости ПЭТ. Рентгенография органов грудной клетки входит в обязательный план обследования всех больных. Дифференциальный диагноз проводят с опухолями из малых слюнных желез и глоточного отростка околоушной слюнной железы, соединительноткаными парафарингеальными опухолями, лимфомами глоточного кольца.

TNM классификация рака ротоглотки (7-е изд., 2009)

T – Первичная опухоль

T_x – первичная опухоль не может быть оценена.

T_0 – отсутствие данных о первичной опухоли.

T_{is} – карцинома in situ.

T_1 – опухоль не более 2 см в наибольшем измерении.

T_2 – опухоль более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении.

T_3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении или распространяется на язычную поверхность надгортанника.

T_{4a} – опухоль прорастает в любую из следующих структур: гортань, глубокие/наружные мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, нёбно-язычную, шилоязычную), медиальную крыловидную мышцу, твёрдое нёбо или нижнюю челюсть. (Распространение на слизистую оболочку язычной поверхности надгортанника из первичной опухоли основания языка и жёлоба не расценивают как прорастание в гортань.)

T_{4b} – опухоль прорастает в любую из следующих структур: латеральную крыловидную мышцу, пластинку крыловидной кости, боковую стенку носовой части глотки, основание черепа, сонную артерию.

N – Регионарные лимфатические узлы

N_x – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.

N_0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N_1 – метастаз не более 3 см в наибольшем измерении в одном лимфатическом узле.

N_2 :

N_{2a} – метастаз более 3 см, но менее 6 см в наибольшем измерении в одном лимфатическом узле на стороне поражения.

N_{2b} – метастазы не более 6 см в наибольшем измерении в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения.

N_{2c} – метастазы не более 6 см в наибольшем

измерении в лимфатических узлах с двух сторон или с противоположной стороны.

N_3 – метастаз более 6 см в наибольшем измерении в лимфатическом узле.

Срединные лимфоузлы рассматривают как узлы на стороне поражения.

M – Отдаленные метастазы

M_0 – нет отдаленных метастазов.

$M1$ – есть отдаленные метастазы.

Патологоанатомическая классификация pTNM

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

pM_1 – отдаленный метастаз подтвержден при гистологическом исследовании.

Гистологическая классификация

G – Гистологическая степень злокачественности

G_x – степень дифференцировки не может быть определена.

G_1 – высокодифференцированная.

G_2 – умереннодифференцированная.

G_3 – низкодифференцированная.

G_4 – недифференцированная.

Стадии

Стадия 0	T_{is}	N_0	M_0
Стадия I	T_1	N_0	M_0
Стадия II	T_2	N_0	м
Стадия III	T_3	N_0	M_0
	T_1, T_2, T_3	N_1	M_0
Стадия IVA	T_1, T_2, T_3	N_2	M_0
	T_{4a}	N_0, N_1, N_2	M_0
Стадия IVB	T_{4b}	Любая N	M_0
	Любая T	N_3	M_0
Стадия IVC	Любая T	Любая N	M_1

Клиника

Клинические проявления рака ротоглотки зависят от распространенности, локализации и формы роста опухоли (экзофитная, язвенная, инфильтративная). В клинической картине выделяют начальный период, развитой и период запущенности. Наиболее часто (64 %) встречается рак нёбных миндалин. В ранний период больные обычно обращаются с жалобами на неловкость при глотании и боль, которые первоначально могут быть расценены как проявления «ангины», по поводу чего проводится безуспешное противовоспалительное лечение. При осмотре больного чаще всего выявляется плотный бугристый инфильтрат с изъязвлением. Опухоль занимает поражённую миндалину, может распространяться на окружающие ткани и органы (ретромоллярную область, корень языка, мягкое нёбо,

нёбные дужки). Боль может иррадиировать в ухо, соответствующую часть головы. Некротические процессы, возникающие в опухоли, усугубляют воспаление, появляется гнилостный запах изо рта, развивается тризм. Рак ротоглотки характеризуется высоким метастатическим потенциалом. Поражение регионарных лимфоузлов отмечается у 77–80 % больных. Метастазы обычно располагаются в верхней глубокой яремной цепи, поднижнечелюстных и заглоточных лимфатических узлах, нередко имеют инфильтративный характер. Возникновение метастазов на шее может опережать клинические проявления первичной опухоли. При локализации рака в корне языка, что наблюдается у 20,8 % больных, нарушается подвижность языка, имеет место сильная иррадирующая боль, нарушается глотание. В ряде случаев опухоли миндалин и корня языка могут достигать большого размера, вызывая лишь чувство «неловкости» при глотании. Рак мягкого нёба диагностируется у 9,1 % больных, чаще локализуется в области язычка и по свободному краю, по мере инфильтрации мышц нарушается акт глотания и речь. На задней стенке ротоглотки рак возникает редко (5,2 %), опухоль быстро распространяется по глотке и на подлежащие структуры. Отдаленные метастазы рака ротоглотки возникают у 14–30 % больных и могут локализоваться в легких, костях и других органах.

Лечение

Выбор тактики лечения больных раком ротоглотки зависит от локализации первичного очага, его размеров, распространенности, степени поражения регионарных лимфатических узлов, морфологической структуры, чувствительности опухоли к лучевому и лекарственному воздействию. Специальное лечение должно проводиться в специализированных отделениях лечебных учреждений онкологического профиля, имеющих соответствующее оснащение и специалистов, владеющих всеми современными методиками лечения. План лечения должен быть согласован консилиумом в составе хирурга-онколога, радиолога и химиотерапевта.

Лечение больных при раке нёбных миндалин, задней стенки ротоглотки, мягкого нёба, имеющих высокую чувствительность к лучевому воздействию, проводится в основном консервативными методами (лучевым, химиолучевым). Лечение аденогенного рака должно быть комбинированным с лучевой терапией на первом этапе и операцией на втором. При ранних стадиях (I стадия и экзофитная форма II стадии) в качестве альтернативы лучевому методу возможно органосохранное хирургическое и криохирургическое вмешательство. Показанием для криохирургии является локализация опухоли в язычке мягкого нёба, положительные края резекции, небольшая остаточная опухоль после лучевой терапии.

Ведущим методом лечения больных с местно-распространенными формами рака ротоглотки, которые составляют более 80 % всех случаев заболевания, является комплексный. Показана высокая эффективность химиолучевого лечения рака ротоглотки с использованием препаратов платины и 5-фторурацила (схемы PF, TPF). Предложены различные режимы лучевой терапии в сочетании с химиотерапией. В зависимости от чувствительности опухоли к химиопрепаратам и общего состояния больного на первом этапе назначаются два или три курса химиотерапии. Важным является тщательная оценка эффективности проводимого лечения (после курса полихимиотерапии, половинной дозы лучевой терапии). Для оценки эффекта лечения необходимо, кроме клинического осмотра, применять цитологический, ультразвуковой, МРТ контроль за состоянием опухолевого процесса. Лучшие результаты получены при химиотерапии препаратами: таксотер, цисплатин и 5-фторурацил (схема TPF). При полном эффекте на первичном опухолевом очаге лучевая терапия проводится непрерывным курсом, по радикальной программе с включением в объем облучения первичной опухоли и зон регионарного метастазирования. Облучение проводится в режиме классического фракционирования РОД 2 Гр до СОД 66–70 Гр на первичный очаг и 44–50 Гр на зоны регионарного метастазирования на фоне химиотерапии препаратами цисплатин (100 мг/м² в 1, 22 и 43-й дни) или карбоплатин (1,5 АUC один раз в неделю). При полной регрессии первичной опухоли и частичной регрессии метастатических узлов на шее выполняют иссечение клетчатки шеи на стороне поражения (фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи или операция Крайля). В случае полной регрессии первичной опухоли и регионарных метастазов, соответствующих символам N₁ или N₂, показано дальнейшее динамическое наблюдение, при этом частота рецидивов метастазов низкая (около 10 %). При поражениях, соответствующих N₃, показана операция. При частичной регрессии новообразования или при рецидиве заболевания производится операция соответствующего объема, фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи или операция Крайля.

Хирургическое лечение

Объем хирургического вмешательства определяется распространенностью первичной опухоли и метастазов. В самостоятельном варианте хирургическое удаление рака ротоглотки возможно при начальных стадиях заболевания, при распространенности процесса, соответствующего символу T₁. При этом объем операции состоит в резекции пораженных отделов глотки. При локализованных опухолях или ограниченных рецидивах рака корня языка или боковой стенки ротоглотки производится ушивание раны после мобилизации местных тканей, подвижность и функции языка при этом со-

храняются. Радикальное удаление рака ротоглотки данной распространенности может быть выполнено путём трансорального лазерного иссечения опухоли в пределах здоровых тканей, ушивание раны при этом не производится, происходит эпителизация раневой поверхности. Возможно проведение послеоперационной лучевой терапии. При подозрении на метастазы в лимфатических узлах шеи выполняют шейную лимфодиссекцию.

Оперативные вмешательства при местно-распространенных и рецидивных формах рака ротоглотки являются одним из наиболее трудных разделов онкохирургии головы и шеи из-за сложности хирургического доступа и оценки распространенности опухоли для радикального её удаления. Хирургическое лечение этим больным выполняется по строгим показаниям, для чего необходима точная оценка распространенности опухоли (клинический осмотр, эндоскопическое исследование, КТ с контрастированием, МРТ) и тщательный дополнительный осмотр области ротоглотки в условиях общего обезболивания. Адекватное планирование оперативного вмешательства позволяет достичь 70 % безрецидивной выживаемости в данной группе больных. Большое функциональное и эстетическое значение органов и анатомических структур, вовлекаемых в опухолевый процесс, требует одномоментной эффективной реконструкции дефекта с восстановлением жизненно важных функций (дыхание, питание) и максимально возможного сохранения формы лица и внешнего вида пациента.

В зависимости от локализации опухоли в том или ином отделе ротоглотки может потребоваться резекция языка с корнем, резекция или экзартикуляция нижней челюсти, иссечение жевательных, крыловидных мышц, мягкого нёба, ретромолярной области, боковой стенки глотки с нёбными дужками, миндалин. Трудности реконструкции возникающих дефектов обусловлены сложным рельефом слизистой оболочки полости рта, постоянным увлажнением раневой поверхности слюной, лучевыми изменениями в тканях в результате предшествующего облучения и рядом других неблагоприятных факторов. Индивидуальные особенности каждой операции не позволяют стандартизировать возникающие дефекты, что осложняет планирование пластического этапа операции. При выборе способа пластики необходимо учитывать площадь и локализацию дефекта, вид выполненной операции на челюсти. Краевая резекция нижней челюсти принципиально не меняет варианта пластического пособия, и в этом случае целью пластического этапа операции служит возмещение дефекта тканей; предупреждение функциональной неподвижности языка; профилактика остеомиелита путём укрытия оголенных фрагментов нижней челюсти хорошо васкуляризованными тканями используемого лоскута. Для пластического замещения дефектов

боковой стенки ротоглотки и мягкого нёба применяют фасциально-апоневротический височный лоскут. При значительном дефиците слизистой оболочки и мягких тканей применяется кожно-мышечный лоскут на большой грудной мышце, также возможно использование субментального лоскута, свободных реваскуляризованных лоскутов (как правило, лучевого кожно-жирового лоскута).

При распространенных новообразованиях, поражающих корень языка, переднюю нёбную дужку, боковую стенку ротоглотки, оптимальным оперативным доступом считается срединная мандибулотомия. Техника данной операции хорошо разработана и представлена в литературе. При удалении местнораспространенного рака ротоглотки с пластикой дефекта перемещенным кожно-мышечным лоскутом лимфодиссекция на ипсилатеральной стороне шеи входит в объём радикального хирургического вмешательства и обеспечивает проведение мышечной ножки лоскута. Операцию завершают наложением временной трахеостомы и устанавливают носопищеводный зонд для питания больного в послеоперационном периоде до заживления раны и восстановления функции глотания.

Криогенное лечение, фотодинамическая терапия могут выполняться больным только в специализированных отделениях опухолей головы и шеи онкологических клиник, имеющих соответствующую технику и специалистов, владеющих данными методами лечения.

Локализованный процесс ($T_{1-4}N_0M_0$)

А. Рак *in situ*:

- лучевая терапия;
- хирургическое лечение;
- лазерная деструкция;
- криодеструкция;
- фотодинамическая терапия.

В. I стадия:

- лучевая терапия (радикальная программа);
- химиолучевая терапия;
- хирургическое лечение;
- криодеструкция (с локализацией процесса в язычке мягкого нёба).

С. II стадия:

- лучевая терапия по радикальной программе (сочетанная);
- химиолучевая терапия;
- комбинированное лечение (операция + ЛТ), (ЛТ + операция), (ЛТ + КХ с локализацией процесса в язычке, мягком нёбе, передней нёбной дужке у больных с противопоказаниями к операции или наркозу);
- комплексное лечение (ХТ последовательно + ЛТ + операция на остаточную опухоль или криохирургия на остаточную опухоль при противопоказаниях к операции и только при локализации процесса в области мягкого нёба).

Д. III стадия:

– комплексное лечение (химиолучевая терапия и хирургическое лечение) в различных сочетаниях;
– химиолучевое лечение (различные режимы ЛТ в сочетании с ХТ).

Е. IV стадия (операбельная):

– комплексное лечение (ХЛТ и хирургическое лечение) в различных сочетаниях.

IV стадия (неоперабельная):

– паллиативная химиолучевая терапия (схема РТФ) с карбоплатином и таргетными препаратами; при переводе процесса в операбельный возможно хирургическое лечение.

При N₀ проводится профилактическая ЛТ на регионарные зоны одновременно с воздействием на первичный очаг. Профилактическая лимфодиссекция на стороне поражения выполняется в процессе радикального хирургического вмешательства при местнораспространенном опухолевом процессе.

При N₁₋₃ консервативное химиолучевое лечение метастазов проводится одновременно с лечением первичного очага. При полной регрессии первичной опухоли и метастазов проводится динамическое наблюдение. При частичной регрессии метастазов выполняется операция в объеме фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи или операции Крайля.

Рецидивы рака ротоглотки

Основным методом лечения рецидивов рака ротоглотки является хирургический. Ограниченный рецидивный процесс в области мягкого нёба может быть подвергнут криодеструкции при противопоказаниях к операции.

Реабилитация

Качество жизни пациента, перенесшего лечение по поводу рака ротоглотки, определяется восстановлением адекватного питания, а также функций дыхания и речи. Залогом успешной реабилитации пациентов после хирургического удаления рака ротоглотки является адекватное одномоментное восстановление образующегося дефекта тканей, первичное заживление операционной раны (хирургическая техника, антибактериальная профилактика, рациональное ведение послеоперационного периода). При этом в ранние сроки после операции у больных удается восстановить глотание, естественный приём пищи и адекватное дыхание, что позволяет деканюлировать пациента и удалить носопищеводный зонд. Для восстановления речи при необходимости проводятся занятия с логопедом, психологом, применяются программы психопрофилактики.

Прогноз

Прогноз зависит от стадии опухолевого процесса, чувствительности опухоли к химиолучевому лечению, ассоциации опухоли с HPV. Наиболее важными факторами прогноза при раке ротоглотки являются эффективность химиолучевого лечения первичной опухоли и региональных метастазов, а также степень лечебного патоморфоза в опухолевых узлах, что определяется после операции. При IV степени лечебного патоморфоза выживаемость достигает 100 %, при II–III степени – около 60 %. Эффективность химиолучевого лечения при раке ротоглотки выше в отношении первичной опухоли (около 80 % полных регрессий), чем в отношении регионарных метастазов (около 40 % полных регрессий). Показано, что при HPV-ассоциированном раке ротоглотки прогноз лучше, чем при отсутствии вируса в опухолевой ткани.

Прогноз ухудшается при возникновении метастазов. При достижении полной регрессии новообразования в результате химиолучевого лечения показано регулярное наблюдение и обследование пациентов с целью своевременного выполнения хирургического вмешательства в случае возникновения рецидива заболевания.

Профилактика

Профилактика злокачественных новообразований ротоглотки включает своевременное лечение хронических воспалительных заболеваний ротоглотки в соответствии с имеющейся патогенной флорой, удаление доброкачественных, опухолеподобных и предопухолевых процессов. Необходима онкологическая настороженность врачей, к которым на первом этапе обращаются больные: оториноларингологов, стоматологов и челюстно-лицевых хирургов, терапевтов. При отсутствии эффекта от противовоспалительного лечения в течение двух недель пациента необходимо направить на консультацию к онкологу. При жалобах на нарастающую локальную болезненность в области глотки, дискомфорт при глотании необходим тщательный осмотр и обследование, включающее кроме общего клинического обследования проведение эндоскопического исследования глотки, при необходимости с биопсией. Также необходима постоянная санитарно-просветительная работа среди населения с разъяснением необходимости исключения факторов риска, к которым относятся курение, злоупотребление алкоголем, профессиональные вредности, вызывающие хронические воспалительные процессы с атрофией слизистой оболочки ротоглотки. Необходимо возобновить практику проведения ежегодных профилактических осмотров в группах риска.

**МАТЕРИАЛЫ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
ПРОБЛЕМНОЙ КОМИССИИ «ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ» НАУЧНОГО
СОВЕТА ПО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ НОВООБРАЗОВАНИЯМ
ОТДЕЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
И МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ, ПОСВЯЩЕННОЙ
ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА АЛЕКСАНДРА ИЛЬИЧА ПАЧЕСА,
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА
РОТОГЛОТКИ», 25 ИЮНЯ 2015 ГОДА, Г. АРХАНГЕЛЬСК**

**ВАРИАНТЫ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА РОТОГЛОТКИ**

С.Б. Алиева, А.В. Назаренко, И.С. Романов, И.А. Задеренко

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Рак ротоглотки составляет 3 % от всех злокачественных новообразований. Установлено, что 36 % случаев рака ротоглотки и 24 % случаев рака ротовой полости ассоциированы с ВПЧ инфекцией. Превалирующим генотипом является ВПЧ 16 (у 87 % ВПЧ+ больных раком ротоглотки и у 68 % ВПЧ+ больных раком ротовой полости). Больные с HPV+ опухолями имеют более благоприятный прогноз (общая выживаемость составляет 93 против 64 %). HPV+ пациенты, не употребляющие алкоголь и табак, имеют больше шансов на выздоровление (6 % рецидивов у некурящих HPV+ пациентов против 25 %).

Основными методами лечения больных раком ротоглотки является лучевая или химиолучевая терапия в самостоятельном варианте (IMRT 66–70 Гр–33 фракции +/- цисплатин, цетуксимаб) или индукционная химиотерапия на основе препаратов платины, операция с последующей лучевой или химиолучевой терапией или без неё. При рецидиве заболевания или отдаленных метастазах выполняется системная терапия. В настоящее время в мире проводятся исследования возможностей исключения или модификации системной терапии у HPV+ пациентов, что привело к разработке

методик деэскалации лечения у пациентов с благоприятным прогнозом. Выполняется несколько исследований: использование лучевой терапии в самостоятельном плане вместо химиолучевого лечения, лучевая терапия на фоне цетуксимаба, индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией с редукцией суммарной очаговой дозы, трансоральная резекция без последующей лучевой терапии или лучевое лечение в меньших суммарных очаговых дозах.

В настоящее время схема TPF (таксотер, цисплатин, 5-фторурацил) рассматривается как стандарт индукционной химиотерапии и режим выбора для использования в будущих исследованиях. Следует строго отбирать больных для этой программы лечения, тщательно анализируя клиническое состояние и характер сопутствующих заболеваний. Будущие клинические испытания должны быть направлены на определение возможностей снижения интенсивности лечения у HPV+ некурящих больных без снижения эффективности лечения и интенсификацию химиолучевой терапии с или без использования хирургического вмешательства для улучшения результатов лечения у HPV– курящих пациентов.

**ПРИМЕНЕНИЕ ИМПЛАНТОВ СИСТЕМЫ РЕЕК У БОЛЬНЫХ
РАКОМ ПОЛОСТИ РТА С ДЕФЕКТАМИ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ
СИСТЕМЫ**

**И.А. Задеренко, А.Ю. Дробышев, С.Б. Алиева, В.Т. Циклаури, А.К. Амаев,
Р.З. Шекиев**

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, г. Москва
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Большинство пациентов с раком орорфарингеальной области, поступающих на специализированное лечение, имеют III–IV стадию опухоли. Выживаемость

пациентов с местнораспространенными формами рака данной локализации невысокая, основная группа больных умирает в первые два года после лечения.

Реабилитация больных раком полости рта и ротоглотки представляет сложную проблему, в особенности при местнораспространенных формах новообразований. Применение дентальных металлосодержащих имплантатов не показано ввиду их технических характеристик, а также из-за того, что для установки металлических имплантатов в большинстве случаев требуется увеличение объема костной ткани, что у онкологических больных практически невозможно. Использование дентальных имплантатов на основе полимеров, в частности полиэфирэфиркетона (реек), позволяет избежать отрицательных моментов, связанных с применением металлических имплантатов. Возможна установка полимерных дентальных имплантатов одновременно с основным этапом хирургического лечения злокачественной опухоли

ли (удалением опухоли) и последующей лучевой терапией. Полимерные дентальные имплантаты можно устанавливать в резецированную кость с незначительным объемом костной ткани без дополнительной подсадки.

Полимерные имплантаты не вызывают гальванизма, аллергии, металлоза, не дают артефактов при компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Установка полимерных дентальных имплантатов возможна перед комбинированным лечением рака полости рта, во время хирургического этапа комбинированного лечения и через 1,5 года после комбинированного лечения. Применение полимерных дентальных имплантатов значительно улучшает качество жизни больных раком орорингальной области.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ РОТОГЛОТКИ

**С.А. Кравцов, А.М. Сдвижков, Н.В. Кириллов,
Е.С. Романова, Т.В. Коршунова, А.Г. Мутасов**

ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1» Департамента
здравоохранения города Москвы», г. Москва

Хирургические вмешательства по поводу рака ротоглотки являются одними из самых сложных на органах головы и шеи. Даже успешное выполнение радикальной операции в ряде случаев наносит глубокий функциональный, эстетический и социальный ущерб. Пациенты с радиорезистентными опухолями имеют выраженное снижение качества жизни: болевой синдром, дисфагию, стеноз верхних дыхательных путей, интоксикацию, выраженные мукозиты, кахексию.

В отделении хирургии опухолей головы и шеи ГБУЗ «ОКД № 1 ДЗМ» за период с 2011 по 2014 г. накоплен опыт лечения 12 пациентов в возрасте от 42 до 71 года со злокачественными опухолями ротоглотки. Из них было 7 мужчин и 5 женщин. У всех больных верифицирован плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. На первом этапе лечения была предпринята попытка проведения консервативного лечения: химиолучевая терапия по радикальной программе в 9 случаях, лучевая терапия СОД 60–70 Гр – в 3 наблюдениях. Исходно распространенность первичного очага соответствовала T_2 – у 5, T_3 – у 4, T_4 – у 3 пациентов. Поражение лимфатических узлов шеи: N_1 – 7, N_2 – 2, N_0 – 3 случая. Наличие N_3 и отдаленных метастазов являлось противопоказанием к хирургическому этапу лечения. Во всех случаях наличие рецидива ($n=2$) и продолженного роста опухоли ($n=10$) подтверждено морфологически. Исходная локализация опухоли на мягком нёбе была у 2 пациентов, в корне языка – у 4, на миндалинах –

у 2, на задне-боковых стенках ротоглотки – у 4 больных.

Все пациенты были пониженного питания. Проводилась предоперационная дезинтоксикационная подготовка, нутритивная поддержка путем сиппинга и зондового питания. В одном наблюдении понадобилось наложение гастростомы. В 2 наблюдениях выполнили глосэктомии с резекцией дна полости рта и ротогортаноглотки, ларингэктомию. Двум пациентам выполнили резекцию гортани, ротоглотки и языка, орорациальную резекцию – 6, расширенную футлярно-фасциальную диссекцию лимфатических узлов и клетчатки шеи с резекцией мышц и магистральных сосудов шеи – 5 больным. В 2 случаях выявлен позитивный край резекции (R1). Один пациент оперирован по жизненным показаниям – профузное кровотечение из опухоли. У 8 пациентов применили в качестве пластического материала кожно-мышечный пекторальный лоскут. Микрохирургическую аутоотрансплантацию в данной группе больных мы не использовали в связи с негативным прогнозом течения заболевания.

Послеоперационные осложнения: некроз кровных тканей шеи – у 2, слюнные свищи – у 5, краевой некроз кожного фрагмента пекторального лоскута – у 2 пациентов. Осложнений со стороны донорской раны не наблюдали. Острая сердечно-сосудистая недостаточность отмечена у одного пациента. Фатальных осложнений не было. Декаюлированы 4 пациента. Питание естественным путем восстановлено у 3 больных.

Анализируя онкологические результаты, отметим, что без признаков рецидива опухоли наблюдаются 4 больных: до одного года – двое; 18 мес – 1, 25 мес – 1 пациент. У 5 пациентов отмечен бурный продолженный рост опухоли в период от 3 до 8 мес. Трое больных выбыли из-под наблюдения.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют высокую сложность в определении объема и тактики хирургического лечения у данной

категории больных. Топографическая близость внутренней сонной артерии, лучевые повреждения тканей и отсутствие четких границ опухоли, а также тяжесть общего состояния значительно ограничивают возможности хирургического лечения. Вероятно, выполнение операции на раннем этапе лечения больных с радиорезистентными опухолями будет способствовать улучшению результатов лечения и реабилитации.

ОРТОПЕДИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ДЕФЕКТАМИ В ОБЛАСТИ РОТОГЛОТКИ

А.А. Кулаков, В.М. Чучков, А.М. Мудунов, А.А. Ахундов, А.Э. Байрамов, И.М. Гельфанд, Е.Н. Новожилова, М.В. Чучков, М.А. Замалетдинов

Центральный научно-исследовательский институт стоматологии, г. Москва

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Московская городская онкологическая больница № 62, г. Москва

Российский университет дружбы народов, г. Москва

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России, г. Москва

Медико-социальная реабилитация онкологических больных является новой областью медицины, которая привлекает все большее число исследователей различных направлений. В настоящее время необходим не только количественный, но и качественный анализ выживаемости больных.

Цель исследования – разработка и внедрение в клиническую практику методов протезирования онкологических больных с дефектами твердого и мягкого нёба.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 1969 по 2015 г. на ортопедическом лечении находился 51 больной с различными послеоперационными дефектами верхней челюсти и мягкого нёба: 4 больных с дефектами мягкого нёба и 47 больных с комбинированными дефектами верхней челюсти и мягкого нёба. Мягкое небо, латеральные и задние стенки глотки образуют ротоглотку, которая выступает в роли физиологического клапана, контролирующего рото-носовое давление воздуха и поток жидкости, которые необходимы для глотания, речи и слуха.

Послеоперационные дефекты мягкого нёба разделены на 3 группы: латеральные, тотальные и медиальные. Латеральные дефекты являются результатом удаления опухолей, которые располагались латерально в мягком нёбе. При резекции опухолей в ретромолярном треугольном участке, у основания языка и угла нижней челюсти часто в объем иссекаемых тканей включается латеральная часть мягкого нёба. Тотальные дефекты являются результатом удаления опухоли мягкого нёба. Медиальные дефекты возникают после удаления опухоли твердого неба с прорастанием в ткани мягкого нёба. При данной патологии пища попадает из полости ротоглотки в полость носоглотки, что

приводит к хроническому воспалению в полости носа, глотки и внутреннего уха, нёбных и глоточных миндалин и провоцирует воспалительные процессы верхних дыхательных путей, бронхиты, пневмонии. Постановка защитной пластинки на верхнюю челюсть воссоздает искусственный барьер между полостями и таким образом восстанавливает функции речи, жевания и глотания. Вторым этапом ортопедической реабилитации является установка obturatora.

Для изготовления защитной пластинки получаем оттиск, используя стандартную ложку и густо замешанную альгинатную массу. На полученной модели верхней челюсти и мягкого нёба в области «мягкого нёба» делается углубление на 4–6 мм в вертикальном направлении, а в дистальной направлении – на 1–2 см. На подготовленной модели из гипса изготавливается по общепринятой методике защитная пластинка, дистальная часть которой моделируется в виде усеченного эллипса. На 10–12-е сут после операции снимаем анатомофункциональный оттиск с послеоперационного дефекта мягкого неба. При глотательных движениях больного на альгинатной массе отражается не только анатомия послеоперационного дефекта, но и отпечаток макро- и микродвижений оставшихся мышц рото-глоточного кольца. Отливается гипсовая модель, и на ней готовится съёмный протез с obturatorom.

Разработаны методы изготовления непосредственного протеза (защитной пластинки) для закрытия послеоперационного дефекта мягкого нёба. Улучшены методы получения анатомофункционального оттиска с верхней челюсти и дефекта мягкого нёба для изготовления протеза с

обтуратором. Поэтапное протезирование онкологических больных после резекции верхних челюстей и мягкого нёба, направленное на максимальное восстановление нарушенных функций полости

рта и сохранение внешнего облика, повышает социальную адаптацию и качество жизни, способствует наиболее полной реабилитации больного и возвращению его к труду.

ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ

И.С. Миташок, Я.В. Светицкая

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону

В Ростовской области заболеваемость местнораспространенным раком полости рта и ротоглотки составляет 6,27 (на 100 тыс. населения). При распространенном опухолевом процессе и его нерезектабельности больные подвергаются комплексному лечению. Появление таргетных препаратов открыло новый этап эволюции применения химиотерапии у больных раком ротоглотки и полости рта. Почти в 100 % случаев рецептор эпидермального фактора роста экспрессируется плоскоклеточным раком головы и шеи. Повышение его экспрессии ассоциируется с повышением чувствительности опухолевой клетки к химиотерапии.

Цель исследования – улучшить результаты лечения больных с нерезектабельным раком ротоглотки и полости рта.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 11 больных распространенным раком полости рта и ротоглотки. Из них 7 мужчин и 4 женщины в возрасте от 38 до 72 лет. Во всех случаях диагноз верифицирован как плоскоклеточный рак. У 6 больных опухоль поражала боковые отделы дна полости рта и ретромолярную область с небной миндалиной; у 4 больных – задние отделы и корень языка, у одного – небную миндалину и боковую стенку глотки. Все больные имели односторонние шейные метастазы. Распространенность соответствовала IV стадии. После клинико-лабораторного обследования проводилась химиотерапия на фоне таргетной терапии. Схемы химиотерапии включали таксаны (паклитаксел, доцетаксел), 5-фторурацил и препараты платины (цисплатин, карбоплатин). Комбинацию доцетаксела с 5-фторурацилом и цисплатином применяли по стандартной схеме:

доцетаксел – 75 мг/м² в/в капельно в 1-й день; фторурацил – 1 000 мг/м² в/в, 96-часовая инфузия; цисплатин – 75 мг/м² в/в капельно в 1-й день. Паклитаксел применяли в дозе 175 мг/м² в/в капельно в 1-й день в комбинации с карбоплатином в дозе, рассчитанной по формуле Calvert (AUC 5). Курсы проводились с интервалом 3 нед. Количество курсов определялось достижением резектабельности опухолевого процесса. Проведено от 2 до 4 курсов лечения. Таргетная терапия цетуксимабом проводилась в течение всего периода химиотерапии в стандартном режиме. Нагрузочная доза цетуксимаба составила 400 мг/м² в/в капельно в 1-й день, затем еженедельно в дозе 250 мг/м².

Результаты лечения

У всех больных был достигнут положительный лечебный эффект в виде частичной регрессии опухоли. Негематологическая токсичность проявлялась в виде алопеции (40 % больных), умеренно выраженными мукозитами I–II степени (12 %), периферическими нейропатиями (18 %), диареей (8 %). Гематологическая токсичность в основном проявлялась различной степенью нейтропении – у 46 % и анемией – у 8 % больных. Применение цетуксимаба сопровождалось I–II степенью кожной токсичности и не требовало эскалации дозы препарата и прекращения лечения.

Таким образом, применение химиотерапии и таргетной терапии при комплексном предоперационном лечении больных нерезектабельным раком ротоглотки и полости рта оказалось эффективным, что выразилось в уменьшении опухолевого процесса в среднем на 60 % с переводом в резектабельное состояние 100 % больных. Набор клинического материала продолжается.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ РОТОГЛОТКИ – АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПО АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД С 2003 ПО 2013 Г.

А.У. Минкин, М.Ю. Верещагин

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Архангельск
ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск

По данным мировой статистики, злокачественные опухоли ротоглотки занимают второе место по частоте среди всех опухолей глотки (30–35 %). Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что в настоящее время причиной роста количества случаев рака ротоглотки является вирус папилломы человека (ВПЧ), распространенность этого вида рака значительно возросла во всем мире, особенно в экономически развитых странах. Лечение больных раком ротоглотки остается сложной проблемой, выбор метода зависит от стадии заболевания. Существенным препятствием к выполнению операций являются анатомо-топографические особенности этой области и необходимость широкого иссечения мягких тканей, после чего остаются серьезные функциональные нарушения и косметические дефекты.

Материал и методы

По данным канцер-регистра АОКОД, в Архангельской области за период с 2003 по 2013 г. выявлено 86 пациентов со злокачественными опухолями ротоглотки. Данные новообразования чаще диагностировались у мужчин – 69 (80,2 %) случаев, у женщин – 17 (19,8 %) случаев. Городские жители составили 81 (94,2 %), сельские – 5 (5,8 %) человек. Возраст пациентов: до 20 лет – 1 (1,2 %), от 20 до 39 лет – 1 (1,2 %), от 40 до 59 лет – 45 (52,3 %), 60 лет и старше – 39 (45,3 %) человек. За последние 11 лет отмечены незначительные колебания числа ежегодно регистрируемых случаев злокачественных опухолей ротоглотки. Заболеваемость на 2003 г. составляла 0,6 на 100 тыс. населения, в 2004 г. – 0,5; в 2005 г. – 0,8; в 2006 г. – 0,5; в 2007 г. – 0,5; в 2008 г. – 0,4; в 2009 г. – 0,5; в 2010 г. – 0,7; в 2011 г. – 0,8; в 2012 г. – 0,7, в 2013 г. – 0,8 на 100 тыс. населения, что значительно превышает средний показатель по РФ (0,48 на 100 тыс. населения).

Рак чаще всего развивался на передней стенке ротоглотки в основании языка (задняя часть языка до желобовидных сосочков или задняя треть языка) – 18 (20,9 %) случаев, на складках зева, в язычно-миндаликовой бороздке – 14 (16,3 %), на миндалинах – 14 (16,3 %), на боковой стенке ротоглотки – 12 (14,0 %), на нижней поверхности мягкого нёба – 11 (12,8 %), на задней стенке – 10

(11,6 %), в миндаликовой ямке – 3 (3,5 %) случая, в язычно-надгортанных углублениях и на языке – по 2 случая (по 2,3 %).

Из числа выявленных пациентов у 11 (12,8 %) установлена I стадия заболевания, у 23 (26,7 %) – II, у 35 (40,7 %) – III, у 17 (19,8 %) – IV стадия. Более чем у трети пациентов (36,0 %) имелись метастазы в регионарных лимфатических узлах. Отдаленные метастазы диагностированы у 6 человек (6,9 %): в подмышечных лимфоузлах – у 4 (4,7 %), в коже – у 1 (1,2 %), в легких и плевре – у 1 (1,2 %) больного.

В Архангельском онкологическом диспансере пациенты со злокачественными опухолями ротоглотки получали как химиолучевое, так и комплексное лечение. В группе больных, подлежащих радикальному лечению, на первом этапе проводилось 2–4 курса полихимиотерапии (цисплатин, фторурацил, блеомицин). На втором этапе проводился предоперационный курс дистанционной гамма-терапии СОД 36–38 Гр. Лечение завершалось радикальным оперативным вмешательством с одно- или двухсторонней фасциально-фулярной лимфаденэктомией и реконструкцией дефекта. При невозможности радикального лечения в силу распространенности опухолевого процесса проводилось паллиативное лечение по показаниям. Прогноз неблагоприятный. Летальность от злокачественного новообразования ротоглотки на первом году жизни для всего населения была 66,3 %. Пятилетняя выживаемость составила 26,3 %.

Заключение

На территории Архангельской области отмечается рост заболеваемости раком ротоглотки, превышающей средний показатель по РФ (0,8 и 0,48 на 100 тыс. населения соответственно). Более чем у трети пациентов (36,0 %) присутствовали метастазы в регионарные лимфатические узлы. Отдаленные метастазы диагностировались у 6 человек (6,9 %). Рак ротоглотки характеризуется неблагоприятным прогнозом: летальность на первом году жизни для всего населения составила 66,3 %, у мужчин – 62,3 %, у женщин – 82,4 %, пятилетняя выживаемость — 26,3 %.

РАК РОТОГЛОТКИ, ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ. СПОСОБ РЕКОНСТРУКЦИИ

В.И. Письменный, И.В. Письменный

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара
Самарский областной клинический онкологический диспансер, г. Самара

Основной из причин, влияющих на результаты лечения больных раком ротоглотки, является поздняя диагностика. Более 70 % больных обращаются к онкологу с поздними стадиями заболевания. Широкое внедрение в онкологическую практику лекарственных методов лечения, новых лучевых технологий и их комбинаций незначительно изменило удельный вес консервативно пролеченных пациентов.

Цель исследования – оптимизировать способы реконструкции при хирургическом лечении злокачественных опухолей слизистой оболочки ротоглотки.

Материал и методы

При хирургическом лечении опухолей ротоглотки для одномоментного восстановления дефектов после удаления опухолей широко применяются кожно-мышечные лоскуты на питающей ножке, с использованием дельтопекторальной мышцы, подкожной, трапециевидной мышцы и их вариации, включая свободную пластику с микрохирургической техникой. Использование для реконструкции дефекта тканей слизистой оболочки ротоглотки дельтопекторального трансплантата как «золотого правила», на наш взгляд, является дискуссионным. После многочисленных клинических исследований и глубокого анализа материала мы отдали предпочтение, для закрытия дефектов, кожному островковому лоскуту на мышцах шеи, расположенных ниже подъязычной кости.

Пролечено 73 больных в возрасте от 26 до 77 лет, из них 19 – женщины. Мышечная масса сформированных лоскутов составляла от 2 до 6 мышц в зависимости от их жизнеспособности, методов проведенного ранее специального лечения и локализации предполагаемого дефекта. Во всех случаях выполнялись операции на лимфатическом коллекторе шеи в различных объемах и модификациях. Реконструкция дефекта после операции на пораженном органе с использованием подкожной мышцы выполнена 11 больным; трапециевидным кожно-мышечным лоскутом – 4; дельтопектораль-

ным лоскутом – 9; с использованием передних мышц шеи, расположенных ниже подъязычной кости, – 49 пациентам.

В 17 случаях не накладывалась трахеостома, данная методика реконструкции позволяет использовать этот прием, но это требует дальнейшего осмысления. В остальных случаях предпочтительно формирование трахеостомы для профилактики бронхопульмональных осложнений и качественно-го туалета полости рта. Использовать трахеостому необходимо в течение 10–14 дней после восстановления приема пищи через рот.

Результаты и обсуждение

Лучшие послеоперационные результаты получены при использовании кожного лоскута на передних мышцах шеи. Лоскут на грудной мышце и трапециевидной мышце был массивным, сложно укладывался в области полости рта из-за ограничения ее дугой нижней челюсти; отмечалась деформация среднего отдела глотки из-за избыточной массы трансплантата. Лоскут для закрытия дефектов полости рта и языка на передних мышцах ротируют от 90° до 270° в различных плоскостях. В 16 случаях отмечен краевой некроз трансплантата, что не привело к полному отторжению трансплантата и образованию оростомы. Функциональные результаты при использовании кожно-мышечного лоскута на передних мышцах шеи также оказались лучше, чем при других видах пластики. Следует отметить высокую косметическую и функциональную эффективность. Предпочтение для доступа к первичному очагу отдано боковой фаринготомии, без использования мандибулотомий и рассечений губы и щеки.

Таким образом, использование кожно-мышечных лоскутов на передних мышцах шеи при замещении дефектов дистальных отделов полости рта, языка и ротоглотки позволяет получить хороший функциональный и эстетический результат, раннее восстановление речевой функции, а также адекватного дыхания и приема пищи через естественные пути.

ОТДАЛЕННЫЕ ДЕСЯТИЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОРОФАРИНГОПЛАСТИКИ ВИСЦЕРАЛЬНЫМИ АУТОТРАНСПЛАНТАТАМИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**А.П. Поляков, И.В. Решетов, М.В. Ратушный, О.В. Маторин, Ф.Е. Севрюков,
М.М. Филюшин, В.Н. Васильев, И.В. Ребрикова**

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, г. Москва

Одним из перспективных направлений современной онкологии является выполнение реконструктивно-пластических операций на этапе хирургического лечения, что сокращает сроки и качество реабилитации, а также снижает уровень инвалидизации оперированных больных.

Материал и методы

В Московском научно-исследовательском онкологическом институте имени П.А. Герцена в период с 1995 по 2014 г. накоплен опыт хирургического лечения 177 пациентов в возрасте от 15 до 69 лет со злокачественными опухолями орофарингеальной зоны. У 70 % больных установлена III–IV стадия заболевания. Преобладал плоскоклеточный рак. В 30 % случаев больные были оперированы по поводу рецидивных опухолей после химиотерапии и лучевой терапии. Во всех случаях были сформированы обширные дефекты слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта. Для восстановления удаленной слизистой оболочки и мягких тканей нами использовались фрагменты органов брюшной полости (висцеральные ауто-трансплантаты): желудочно-сальниковый лоскут – у 90; толстокишечно-сальниковый лоскут из фрагмента поперечной ободочной кишки – у 60; тонкокишечный лоскут – у 26; лоскут из фрагмента сигмовидной кишки – у 1 больного.

Результаты

Сроки наблюдения за оперированными пациентами колеблются от 2 мес до 16 лет. В 5 % наблюдений был отмечен некроз ауто-трансплантата.

Питание через рот было восстановлено у 93 % оперированных больных после ауто-трансплантации висцеральных лоскутов. Существенных осложнений со стороны органов брюшной полости мы не отметили. Общая 5-летняя выживаемость оперированных больных составила 34 %. Несмотря на преобладание местнораспространенных и рецидивных опухолей, десятилетние результаты выживаемости составили более 16 %. В настоящее время под наблюдением находится несколько пациентов в сроки от 10 до 16 лет после операции. В отдаленные сроки после операции двум пациентам пришлось выполнять операции по ликвидации рубцовых стенозов на уровне плоточных анастомозов. У одной пациентки через 5 лет после операции возник рак в полости рта на слизистой пересаженого желудочно-сальникового лоскута, что потребовало выполнения повторной операции. В настоящее время пациентка находится под наблюдением, прошло 16 лет с момента первой операции.

Заключение

Наличие группы больных, перешагнувших десятилетний рубеж после операций, находившихся на грани операбельности, свидетельствует о том, что применение сложных реконструктивных операций значительно расширяет границы резектабельности опухолей и улучшает результаты лечения данной категории больных. Применение метода ауто-трансплантации висцеральных лоскутов способствует улучшению качества жизни пациентов и скорейшей их медицинской и социальной реабилитации.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ РОТОГЛОТКИ

**З.А. Раджабова, Д.А. Ракитина, А.В. Гурин, Р.А. Нажмудинов,
И.В. Дунаевский**

ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Опухоли ротоглотки обладают высокой чувствительностью к химиотерапии и лучевой терапии. У лиц с вирусом папилломы человека (ВПЧ) риск возникновения злокачественных новообразований

головы и шеи выше, чем у людей с отсутствием этого вируса в крови или слюне. Наиболее значимым в данном заболевании является P15, P53 (онкогены E6 и E7). Частота выявления ВПЧ составляет от 20

до 60 %. P16 (ink4A) выявляется до 90 %, остальную часть составляет P53. Вирус P16 чаще всего выявляется у лиц моложе 50 лет.

В план обследования больных входят: осмотр ЛОР-органов; КТ грудной и брюшной полости; МРТ головного мозга, мягких тканей шеи с в/в контрастированием; КТ головного мозга, мягких тканей шеи с в/в контрастированием, гистологическое подтверждение диагноза; УЗИ лимфатических узлов шеи, при необходимости подтверждение гистологическим исследованием поражения (биопсия метастазов опухоли, трепан-биопсия метастазов); ИГХИ опухолевой ткани; исследование на p16, p53, EGFR, Ki67; остеосцинтиграфия.

Метод лечения определяется в зависимости от стадии заболевания. При резектабельных злокачественных опухолях глотки рассматриваются три метода лечения: I – хирургическое удаление опухоли с химиотерапией и лучевой терапией в последующем; II – химиотерапия: проведение двух циклов, оценка эффекта от лечения и далее, в зависимости от результатов оценки эффекта, выполняется хирургическое вмешательство, затем лучевая терапия и химиотерапия; III – индукционная лучевая терапия, оценка эффекта от лечения и далее, в зависимости от полученного эффекта, хирургическое лечение или лучевая терапия. В случае нерезектабельности опухоли проводится химиотерапевтическое лечение в комбинации с лучевой терапией или тот или иной вид лечения в самостоятельном плане как единственно возможный.

Хирургическое лечение злокачественных опухолей ротоглотки включает реконструктивно-пластические операции с одномоментной пластикой и отсроченной пластикой, криодеструкцию, лазерное иссечение, видеоэндоскопические хирургические вмешательства и различные варианты шейных лимфаденэктомий.

Химиотерапевтическое лечение при злокачественных новообразованиях ротоглотки проводится по нескольким схемам: PF (платина + 5-фторурацил); TPF (цисплатин – 75–100 мг/м²/сут d1 через 21 день; доцетаксел – 75 мг/м² в/в d1 через 21 день; 5-фторурацил – 1 000 мг/м²/сут в/в (1–4), 96-часовая инфузия, цикл – 21 день); схема PC (паклитаксел – 175 мг/м²/d1 через 21 день, карбоплатин AUC 5–6 / d1 через 21 день). В настоящее время в комбинации со стандартной схемой лечения используется таргетный препарат цетуксимаб: 400 мг/м² в/в 1 цикл, 250 мг/м² в/в d1, 8, 15 со 2-го цикла; 5-фторурацил – 1 000 мг/м²/сут в/в, (1–4), 96-часовая инфузия, цикл – 21 день; цисплатин 75–100 мг/м²/сут d1 через 21 день. Цетуксимаб в сочетании с ЛТ улучшает общую выживаемость пациентов, увеличивает продолжительность жизни более 5 лет, эффект составляет >45 %. Также применяется химиотерапия по схеме: гемцитабин – 1 250 мг/м² в/в d1, 8 через 21 день, цисплатин – 75 мг/м²/сут d1 через 21 день. По схеме GemCi: метотрексат 40 мг в/в еженедельно.

Доза лучевой терапии (ЛТ) при злокачественных новообразованиях ротоглотки суммарно составляет от 40 до 70 Гр, ЛТ проводится на первичный очаг и регионарный лимфатический коллектор. Оценка эффекта проводится после 40 Гр, выполняется МРТ либо КТ мягких тканей шеи, УЗИ мягких тканей шеи. При получении эффекта >50 % лучевая терапия продолжается до радикальных доз, в случае эффекта от лечения <50 % проводится оперативное вмешательство. При проведении химиолучевой терапии используется цисплатин 100 мг/м² каждые 3 нед в процессе лучевой терапии (редукция доз индивидуальна), цетуксимаб 400 мг/м² за неделю до ЛТ и 250 мг/м² в период лучевой терапии.

Таким образом, при выборе метода лечения злокачественных новообразований ротоглотки необходимо учитывать многие факторы. Комбинированный метод является основным в лечении данной патологии.

ХАРАКТЕР И ЧАСТОТА ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СОНОДИНАМИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ПЛАНЕ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА РОТОГЛОТКИ

Л.Я. Розенко, Е.М. Франциянц, Е.Ф. Комарова, М.А. Гусарева,
Ю.Н. Крохмаль, А.К. Донская

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону

Среди причин низкой эффективности дистанционной гамма-терапии (ДГТ) при облучении больных раком ротоглотки (РР) указывают большое число (до 91,2 %) случаев ранних лучевых реакций, не позволяющих провести ДГТ в должном режиме и достаточной дозе, что может обуславливать и возрастание частоты рецидивов заболевания. На современном этапе развития онкологии ведутся

поиски перспективных методик с привлечением нетрадиционных методов лечения, в том числе и сонодинамической химиотерапии (СДХ).

Цель исследования – оценить возможности сонодинамической химиотерапии, используемой при дистанционной гамма-терапии, в качестве радиомодифицирующего агента.

Материал и методы

Клинический материал от 27 пациентов с местнораспространенным РР (рак миндалин и корня языка) $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ разделен по вариантам лечения на основную группу (15 человек) и контрольную (12 больных). Средний возраст больных – $50,6 \pm 3,9$ года. Распределение по стадиям: III стадия – в основной группе 33,3 %, в контрольной – 41,6 % больных; IV стадия – 66,7 и 58,4 % больных соответственно. Распределение по классификационному признаку «N» было одинаковым. Морфологически в 95 % случаев – плоскоклеточный рак. Основным методом лечения для всех больных была методологически идентичная ДГТ на аппарате Theratron с традиционно расщепленным курсом. Для пациентов обеих групп за 7–10 дней перед каждым этапом расщепленного курса ДГТ проводилась индукционная ПХТ: таксотером и цисплатином. Разовая очаговая доза (РОД) в 2,4 Гр подводилась двумя фракциями по 1,2 Гр с интервалом 5 ч. Больным контрольной группы проводилась только ДГТ. Пациентам основной группы в середине интервала между отдельными фракциями РОД на первичный очаг опухоли через день осуществлялась локальная СДХ с использованием среднечастотного ультразвукового воздействия (УЗВ) (частота 0,88 МГц, $I = 0,4–1,0 \text{ Вм/см}^2$, время экспозиции 5–10 мин). Использовался аппарат для УЗВ – УЗТ-1.03У (сертификат соответствия № РООС RU.ИМ 18.ВО1660). В качестве цитостатика применяли 5 мг сухого платидиама ех темпоге, смешанного с 0,25 см³ стоматологического солкосерил-геля. На первичный очаг на I этапе подводилась суммарная очаговая доза 40 изоГр. На шейные лимфоузлы ДГТ проводилась один раз в день, РОД 2,4 Гр до СОД 42 ± 2 изоГр. Затем проводился плановый трехнедельный перерыв в ДГТ, после которого определялась дальнейшая тактика лечения.

Результаты и их обсуждение

Всем больным проводилась профилактика развития лучевых реакций. Частота и характер лу-

чевых эпителиитов оценивались при стандартном клиническом осмотре и путем фиброларингоскопии. Степень и тяжесть лучевых реакций в исследуемых группах больных существенно отличались. Катаральный эпителиит I степени зарегистрирован в 2,4 раза чаще у больных основной группы – 9 (60 %) по сравнению с контрольной группой – у 3 (25 %) человек ($p < 0,05$). Островковый эпителиит развивался с одинаковой частотой в обеих группах – у 4 (26,6 %) в основной и у 3 (25,0 %) больных в контрольной группе. В основной группе пленчатый эпителиит сформировался у 2 (13,3 %) больных. В контрольной группе эта тяжелая лучевая реакция имела место у каждого второго больного – 6 (50,0 %) случаев ($p < 0,05$) и потребовала незапланированных перерывов ДГТ на дозах 24–30 Гр. В основной группе нарушения ритма облучения, от которого зависит эффект лечения, не было, поскольку пленчатый эпителиит развивался в конце этапа лечения. Язвенное поражение и некроз не зафиксированы ни у одного пациента в обеих группах. Сроки купирования явлений лучевых реакций отличались у больных в основной и контрольной группах. В контрольной группе через 1 нед после I этапа ДГТ побочные явления сохранялись у всех больных, в основной группе больных, получавших СДХ на этапах облучения, быстрое нивелирование лучевых реакций отмечено у 8 (53,3 %) пациентов ($p < 0,05$). Этим больным можно было продолжать курс облучения.

Таким образом, при анализе частоты и характера лучевых реакций необходимо отметить явные преимущества использования на этапах облучения УЗВ, обеспечивающего выраженное радиопротекторное влияние на нормальные ткани органа мишени. Многие положительные (противовоспалительные, регенерационные, противоотечные) свойства применения СДХ ранее не были изучены. Способность УЗВ оказывать радиопротекторное влияние на биологические ткани в процессе облучения открывает новые перспективы ее применения.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ РОТОГЛОТКИ

П.В. Светицкий

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону

В Ростовской области рак ротоглотки второе десятилетие занимает лидирующее место среди опухолей головы и шеи. Заболеваемость в Ростовской области в 2013 г. составила 6,27 (на 100 000 населения), а ротоглотки – 1,29 (55 больных).

Лечение больных раком ротоглотки, как правило, консервативное: облучение и химиотерапия. В методических указаниях Министерства здравоохранения РФ «Алгоритмы объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований» (Москва,

2002) не представлен раздел хирургического лечения ротоглотки. Это можно объяснить топографо-анатомическими особенностями ротоглотки, обуславливающими сложности в хирургическом подходе и радикальном удалении опухоли.

Нами разработан комплексный подход в лечении рака ротоглотки. При распространенных процессах, без прорастания во внутреннюю сонную артерию, операции отводится решающая роль. Для удобства операции, хорошей визуализации границ опухоли и контроля за состоянием внутренней сонной артерии используем мандибулатомию. Мы видоизменили общепринятое срединное вертикальное рассечение нижней челюсти, когда для стойкого послеоперационного остеосинтеза челюсти требуется наложение нескольких мини-пластин. Практика показала, что дополнительные металлические конструкции осложняют послеоперационный остеосинтез, негативно влияют на процесс лучевой терапии. Видимо, данная ситуация сдерживает активность хирургов в широком выполнении мандибулатомии. Разработанная методика предусматривает срединное рассечение челюсти под углом с формированием костных фрагментов в виде двух треугольников. При этом верхний фрагмент рассеченной челюсти снижает мобильность нижнего, а нижний фрагмент – верх-

него, т.е. подвижность даже нефиксированных костных фрагментов снижается в два раза. Фиксация фрагментов осуществляется одной мини-пластиной, устанавливаемой перпендикулярно линии рассечения кости.

По данной методике прооперировано 8 больных местнораспространенным раком ротоглотки. Послеоперационную лучевую терапию (40–60 Гр) и химиотерапию (блеомицин и метотрексат) получили 6 больных. Предоперационное облучение и химиотерапию получили 2 больных. Длительность наблюдения после лечения составила более 3 лет. Летальность у 3 больных наступила после первого года лечения, 5 больных живут более 2 лет после восстановления непрерывности нижней челюсти.

Таким образом, включение хирургического вмешательства в комплекс лечения местнораспространенного рака ротоглотки улучшает результаты лечения. Выполнение мандибулатомии позволяет осуществить адекватный доступ и выполнить радикальную операцию. Модификация мандибулатомии по предлагаемому способу способствует улучшению обзора операционного поля, обеспечивает стойкую фиксацию фрагментов челюсти и снижает постлучевые осложнения. Набор клинического материала продолжается.

КРИОГЕННЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ РОТОГЛОТКИ

Т.Д. Таболиновская, И.Н. Пустынский

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Цель исследования – оценить возможности и эффективность криогенного метода в лечении больных раком ротоглотки.

Материал и методы

В основу работы положены данные 40 больных (35 мужчин и 5 женщин) раком ротоглотки в возрасте от 19 до 69 лет, которым проводилось криохирургическое лечение (КХ) в РОНЦ в период с 1975 по 2009 г. Опухолевый процесс локализовался в области мягкого неба (n=23), передней небной дужки (n=11), боковой стенки глотки (n=3) и в корне языка (n=3). Первичная опухоль имела место у 21 (52,5 %) больного; в соответствии с символами TNM распространенность T₁ была у 2, T₂ – у 14, T₃ – у 5 больных. С рецидивами и неизлеченными опухолями – 19 (47,5 %) больных. Регионарные метастазы к моменту начала лечения диагностированы у 6 (15 %) человек (у 2 – с распространенностью T₂, у 3 – с T₃, у 1 – с рецидивной опухолью). Преобладающей морфологической формой был плоскоклеточный рак (82,5 %), у 7 пациентов диагностирован аденогенный рак. Криодеструк-

ция рака ротоглотки выполнялась под местной инфильтрационной и проводниковой анестезией; двум больным, у которых лечение первичной опухоли проводилось одновременно с операцией на шее, – под общим наркозом. Криогенное воздействие проводилось способом криоаппликации по разработанной в клинике методике. В качестве хладагента использовали жидкий азот, температура криоаппликатора составляла –170°C. В послеоперационном периоде развивался крионекроз, отторжение которого происходило через 2–3 нед в зависимости от объема. На месте дефекта формировался рубец. Для профилактики осложнений проводилось местное и общее противовоспалительное и антибактериальное лечение. Криодеструкция опухоли как самостоятельный метод лечения была выполнена у 30 больных, в комбинации с лучевой или химиолучевой терапией на первом этапе – по 4 наблюдения; в комбинации с химиотерапией – в одном наблюдении; и в одном наблюдении криодеструкция была выполнена в связи с обнаружением клеток опухоли по краю резекции после хирургического удаления рака ротоглотки.

Результаты

Осложнений в процессе криогенного лечения и в послеоперационном периоде со стороны раны не зарегистрировано. Полная регрессия в результате криогенного лечения достигнута у 31 (77,5 %) больного. При последующем наблюдении пациентов этой группы диагностировано 8 (25,8 %) рецидивов в сроки от 8 мес до 9 лет. При первичных опухолях частота рецидивирования составила 25 %, при рецидивах и неизлеченных опухолях – 27,3 %. Частота возникновения регионарных метастазов составила 40 % (n=16), в т.ч. 42,9 % (n=9) при первичных формах заболевания и 36,8 % (n=7) при рецидивах и неизлеченных опухолях после консервативного лечения. Возникновение регионарных метастазов с инфильтративным типом роста явилось достоверно неблагоприятным прогностическим признаком. Радикальное хирургическое вмешательство на шее оказалось возможным у 7 (44 %) больных, в остальных случаях проводилось паллиативное химиолучевое или симптоматическое лечение в связи с наличием неоперабельного рецидива первичной опухоли или распространенностью метастатического поражения.

Выводы

Метод криодеструкции эффективен в плане самостоятельного лечения при поверхностных клиничко-анатомических формах рака ротоглотки I стадии с локализацией процесса в язычке, на мягком небе, в области передней нёбной дужки. При раке мягкого нёба $T_2N_0M_0$ метод показан на завершающем этапе лечения в комбинации с лучевой и/или химиолучевой терапией при наличии противопоказаний к операции и при положительном ответе на консервативное лечение. Также метод криодеструкции рака ротоглотки может быть применен при ограниченных рецидивах в области мягкого нёба после консервативных методов лечения у больных с наличием противопоказаний к операции и наркозу.

Противопоказаниями для криогенного лечения являются: локализация опухоли в корне языка, на задней и боковых стенках ротоглотки; неоперабельность первичной опухоли; инфильтративно-язвенный или инфильтративный характер роста; плоскоклеточный неороговевающий рак ротоглотки; продолженный рост опухоли после консервативного или хирургического лечения.

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ ПРИНЦИПЫ В ЛЕЧЕНИИ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОГО РАКА

Е.Л. Чойнзонов, Д.А. Шишкин, А.А. Шишкин

Томский НИИ онкологии, г. Томск

Орофарингеальные опухоли характеризуются быстрым распространением на соседние анатомические структуры, поэтому показатели 5-летней выживаемости при местнораспространенном раке этой области остаются неудовлетворительными. До 2/3 опухолей выявляются на поздних стадиях, когда выполнение радикальной операции не всегда возможно. Существенным препятствием к выполнению операций являются анатомо-топографические особенности нижней зоны лица, проблемы последующих функциональных нарушений и косметических дефектов.

Изучена группа из 53 больных раком полости рта и ротоглотки II–III стадии. Алгоритм лечения включал комбинацию ДГТ в стандартном режиме до СОД 60 Гр на область первичной опухоли и регионарного лимфооттока с оценкой эффекта на дозе 40 Гр в сочетании с 2 курсами химиотерапии по схеме: митотакс – 175 мг/м² в/в капельно в 1-й день; карбоплатин (расчет дозы на AUC 6) – в/в капельно в 1-й день, интервал между курсами 4 нед. Больные подлежали динамическому наблюдению с цитологическим контролем. При неэффективном химиолучевом лечении – регрессия опухоли менее 75 % на дозе 40 Гр в сочетании с двумя курсами химиотерапии – вторым этапом прово-

дилось хирургическое лечение с использованием органосохраняющих и функционально-щадящих вмешательств (удаление опухоли ротоглотки с резекцией венечного отростка нижней челюсти либо без нее, удаление опухоли дна полости рта с горизонтально-плоскостной резекцией нижней челюсти). В контрольных группах проводилось комбинированное лечение, включающее типовые операции и стандартный послеоперационный курс ДГТ.

Всего 53 больным плоскоклеточным раком полости рта и ротоглотки проведено 106 курсов неoadъювантной химиотерапии. Общая эффективность составила $96,2 \pm 2,7$ %, частота полных регрессий – $45,3 \pm 6,8$ %, частичных регрессий – $50,9 \pm 6,9$ %. Стабилизация процесса наблюдалась в $3,8 \pm 2,6$ % случаев. Прогрессирования на фоне лечения не зарегистрировано.

Из побочных реакций химиотерапии наблюдались миалгия/артралгия – $5,7 \pm 3,2$ %, лейкопения и нейтропения – $24,5 \pm 5,9$ % (из них в 20,7 % – I–II ст., в 3,8 % – III ст.), осложнения со стороны ЖКТ – $16,9 \pm 5,2$ % (в большинстве случаев стоматиты, в единичных – панкреатит и желудочное кровотечение), мозжечковая атаксия – $1,9 \pm 1,9$ %. Тяжелые осложнения в виде пневмонии на фоне

лейко- и нейтропении составили $7,5 \pm 3,6$ %. Лучевые реакции регистрировались в $94,3 \pm 3,2$ %, наиболее часто катаральный эпителиит – $69,8 \pm 6,3$ %, реже островковый и пленчатый эпителиит – $15,1 \pm 4,9$ % и $9,4 \pm 4$ % соответственно.

В исследуемой группе, где операционная травма сочеталась с химиолучевым лечением, и в контроле (без неoadъювантного воздействия) характер и частота послеоперационных осложнений были сопоставимыми. Таким образом, не получено данных о влиянии неoadъювантной химиолучевой терапии на частоту и характер операционных осложнений.

Прослежены годовичные и трехлетние результаты в исследуемых и контрольных группах пациентов с плоскоклеточными карцинами полости рта и ротоглотки, получивших лечение по сравниваемым схемам. При анализе показателей общей выживаемости у больных с неoadъювантным химиолучевым лечением и традиционным комбинированным лечением годовичная выживаемость незначительно преобладала в исследуемой группе по сравнению с контрольной – $89,3 \pm 5,8$ % и $78,8 \pm 7,1$ % соответственно.

Трехлетние показатели у пациентов с неoadъювантным химиолучевым лечением еще более преобладали по сравнению с контрольной группой – $65,1 \pm 9,4$ % и $47,2 \pm 7,2$ % соответственно. Бессобытийная выживаемость в сравниваемых группах характеризовалась теми же тенденциями при анализе годовичной выживаемости, при неoadъювантном химиолучевом лечении – $71 \pm 8,2$ %, в контрольной группе – $59,4 \pm 8$ %. Трехлетние показатели безрецидивной выживаемости характеризовались очень низкими значениями и составили $46,2 \pm 13,1$ % в исследуемой группе и $33,1 \pm 8,3$ % в контрольной группе.

Таким образом, комбинированное лечение рака орофарингеальной области II–III стадии с использованием химиолучевого лечения по схеме митотакс + карбоплатин в сочетании с дистанционной гамма-терапией показывает высокую непосредственную эффективность. В то же время неoadъювантная химиолучевая терапия по указанной схеме не ухудшает течение послеоперационного периода, позволяя выполнять органосохраняющие и функционально-щадящие операции.

ПРОФЕССОР ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА ЗЛАТНИК (к 60-летию со дня рождения)



21 декабря 2015 года отметила свое 60-летие доктор медицинских наук, профессор Елена Юрьевна Златник.

Видный ученый в области онкоиммунологии, Елена Юрьевна Златник родилась в семье врачей. В 1979 г. с отличием окончила Ростовский медицинский институт. С 1979 г. Е.Ю. Златник работала на кафедре микробиологии, затем младшим научным сотрудником в Ростовском институте эпидемиологии, микробиологии и гигиены. В 1987 г. защитила кандидатскую диссертацию, посвященную изучению локального иммунитета при применении препарата лактоглобулина. С 1988 по 1993 г. работала младшим научным сотрудником в отделе иммунитета и аллергии в Центральной научно-исследовательской лаборатории Ростовского государственного медицинского университета, где занималась проблемами экспериментальной, лабораторной и клинической иммунологии, иммунодиагностики и иммунотерапии.

В 1993 г. Елена Юрьевна Златник принята на должность старшего научного сотрудника лаборатории экспериментальной гормонотерапии опухолей Ростовского научно-исследовательского онкологического института. С 1995 года переведена на должность ведущего научного сотрудника, а с 2006 г. – главного научного сотрудника патологоанатомического отделения с цитологией и группой «Культура тканей», а затем лаборатории иммунофенотипирования опухолей.

Е.Ю. Златник занималась оценкой иммунного статуса у онкологических больных при различных методах химиотерапии, иммунотерапии, магнитотерапии и других видах противоопухолевого

лечения, а также изучением иммунологических механизмов их действия. На основании проведенных исследований в 2003 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Роль иммунной системы в реализации эффектов химиотерапии на аутологичных жидких тканях у онкологических больных». В 2006 году Е.Ю. Златник присуждено звание профессора.

Ведущий ученый института в области иммунологии, Елена Юрьевна Златник проводит экспериментальные и клиничко-диагностические исследования, занимается оценкой иммунного статуса и факторов локального иммунитета онкологических больных, изучением иммунологии опухолей, а также роли и места иммунопрепаратов в комплексном лечении злокачественных новообразований; исследованием взаимодействия опухоли и регуляторных систем организма-опухоленосителя; иммунодиагностикой и иммунотерапией опухолей; определением противоопухолевой и иммуномодулирующей активности наноразмерных частиц и других новых веществ при воздействии физических факторов. Е.Ю. Златник является автором более 570 научных работ, имеет 40 патентов на изобретения, один из которых награжден дипломом «100 лучших изобретений России – 2012», под ее руководством защищены 1 докторская и 5 кандидатских диссертаций, а также многие курсовые и дипломные работы студентов Южного федерального университета.

За 22 года работы в РНИОИ Елена Юрьевна Златник стала настоящим профессионалом, пройдя путь от старшего до главного научного сотрудника, на протяжении всего этого времени она

оказывает существенную помощь диссертантам-клиницистам. Профессор Е.Ю. Златник участвует в обучении ординаторов, читает лекции по иммунологии. Е.Ю. Златник – член диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций, член Ученого совета при РНИОИ, входит в состав комитета по этике, а также является членом общества иммунологов. Елена Юрьевна –

постоянный участник научных конференций, съездов, симпозиумов.

Коллеги знают Елену Юрьевну Златник как целеустремленного, вдумчивого, опытного и преданного работе ученого, обладающего невероятным запасом знаний, эрудицией и умеющего сопоставлять и анализировать.

Коллектив сотрудников Ростовского научно-исследовательского онкологического института сердечно поздравляет Елену Юрьевну с юбилеем. В своей работе Вы нашли самый короткий путь к успеху – Вы искренне любите свое дело и получаете большое удовольствие от сделанного. Мы от всей души желаем Вам крепкого здоровья, всегда прекрасного настроения, оптимизма, благополучия и творческого долголетия.

ГЕННАДИЙ АНДРЕЕВИЧ КОЖЕВНИКОВ (к 80-летию со дня рождения)



Геннадий Андреевич Кожевников является одним из основоположников онкологической службы Челябинской области и родоначальником реанимационно-анестезиологической помощи онкологическим больным. Свою трудовую медицинскую деятельность Г.А. Кожевников начал в 1958 году в качестве медицинского брата в Челябинском областном онкологическом диспансере, в котором он продолжил работать врачом-онкологом после окончания Челябинского государственного медицинского института в 1960 г.

Г.А. Кожевников обладает творческим мышлением, проявляет инициативу в решении нестандартных производственных задач. Пройдя в 1961 г. специализацию по анестезиологии, он внедрил в клиническую практику онкодиспансера эндотрахеальный наркоз. Способность взять на себя ответственность, принимать решения в сложных клинических ситуациях, дисциплинированность, аккуратность, а также организаторские способности позволили Г.А. Кожевникову в 1966 г. стать заведующим анестезиологическим отделением и операционным блоком, с 1970 г. – отделением реанимации и интенсивной терапии. Под его руководством коллектив отделения работал в течение 45 лет – до 2011 г. За это время он проявил себя мудрым, доброжелательным, грамотным руководителем, в любое время способным прийти на помощь как в решении профессиональных, так и личных проблем подчиненных. Им была воспитана целая плеяда молодых специалистов, продолжающих дело учителя в стенах нашего учреждения, клиниках России и за рубежом.

Благодаря его деятельности в 1965–70 гг. была освоена и внедрена в практику эзофагоскопия и

бронхоскопия, что позволило улучшить качество диагностики и лечения онкологических больных. В 1976 году в работу отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии внедрена продленная перидуральная анестезия. Научные исследования по этой методике легли в основу кандидатской диссертации «Продленная перидуральная анестезия в сочетании с нейро-лептанальгезией при операциях у онкологических больных», которую Г.А. Кожевников защитил в 1983 г. После защиты диссертации Г.А. Кожевников продолжал освоение всего нового, что появлялось в анестезиологии и реаниматологии. В клиническую практику отделения внедрена раздельная интубация бронхов, высокочастотная ИВЛ у торакальных больных; перидуральная химическая денервация у больных с хроническим болевым синдромом.

Активная позиция руководителя вызвала постоянный интерес сотрудников к научным исследованиям, благодаря чему на базе отделения защищены 2 работы на степень кандидата медицинских наук. Результаты работы отделения неоднократно докладывались на заседаниях общества анестезиологов-реаниматологов, онкологических конференциях различного ранга. По материалам работы отделения опубликовано множество печатных работ, 19 из которых принадлежат Геннадию Андреевичу.

В своей практической деятельности Г.А. Кожевников не искал и не ищет легких путей. Работает анестезиологом 2-го онкологического отделения (абдоминальная хирургия). Благодаря его опыту и профессионализму в отделении возможно выполнение сложнейших операций на печени, поджелудочной железе, комбинированных операций с

резекцией нескольких органов. Хирурги уважают и ценят Геннадия Андреевича, считая его своим «талисманом».

Г.А. Кожевников активно занимался общественно-политической деятельностью. В 70–80-е гг. он трижды избирался депутатом районного Совета депутатов г. Челябинска. С 1984 по 1989 г. возглавлял партийную организацию онкодиспансера.

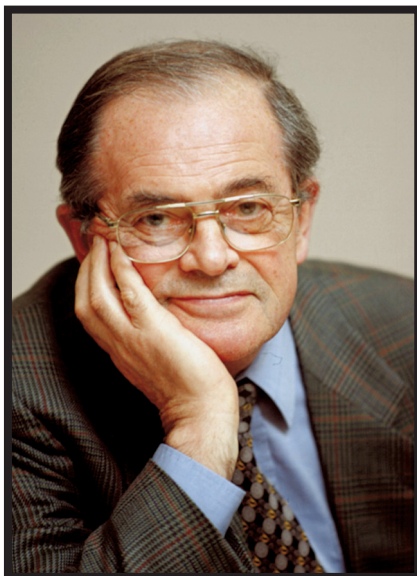
В 1975 г. Г.А. Кожевников был отмечен знаком «Отличник здравоохранения», в 1981 г. награжден орденом «Знак почета», в 2003 г. ему присвоено Почетное звание «Заслуженный врач Российской

Федерации», в 2005 г. награжден почетной грамотой губернатора Челябинской области, в 2010 г. Почетной грамотой министерства здравоохранения Челябинской области, многократно отмечался в приказах главного врача по диспансеру за многолетний труд и высокий профессионализм.

В настоящее время Г.А. Кожевников продолжает работать в отделении реанимации и интенсивной терапии врачом анестезиологом-реаниматологом, передавая свой богатый профессиональный и жизненный опыт молодым.

Коллектив Челябинского областного клинического онкологического диспансера, Ассоциация онкологов Челябинской области сердечно поздравляют юбиляра, желают ему крепкого здоровья и творческого долголетия.

ПАМЯТИ ФЁДОРА ЛЬВОВИЧА КИСЕЛЁВА



4 февраля 2016 года после тяжелой, продолжительной болезни на 76-м году ушел из жизни Фёдор Львович Киселёв, выдающийся вирусолог, ученый с мировым именем, долгое время руководивший отделом трансформирующих генов опухолей НИИ канцерогенеза Онкологического научного центра, профессор, член-корреспондент РАН, трижды лауреат Государственной стипендии.

После окончания биолого-химического факультета МПГУ в 1963 г. Ф.Л. Киселёв проходил обучение в аспирантуре Института вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН СССР, где в 1966 г. защитил кандидатскую диссертацию. С 1966 по 1975 г. работал в должности младшего научного сотрудника, затем старшего научного сотрудника того же института. В феврале 1975 г. защитил докторскую диссертацию и в августе 1975 г. пришел на работу в ОНЦ АМН СССР, где в 1978 г. возглавил лабораторию молекулярной биологии вирусов, позднее – отдел трансформирующих генов опухолей НИИ канцерогенеза.

Фёдор Львович Киселёв опубликовал более 300 научных работ, которые получили широкую известность во всем мире, автор книг «Молекулярные основы канцерогенеза человека», «Молекулярная онкология: от вирусной теории к теории рака». Ему принадлежат пионерские работы в области молекулярной онковирусологии, Ф.Л. Киселёв по праву считается одним из основоположников молекулярной онкологии в нашей стране. Большую известность принесли его работы по исследованию вирусных онкогенов, онковирусов и вирусассоциированных опухолей человека, опубликованные в ведущих международных журналах. В последнее время работа Федора Львовича была направлена на изучение молекулярных механизмов возникновения опухолей шейки матки, связанных с вирусами

папилломы человека. Он изучал типы персистенции вирусной ДНК в опухолевых клетках, анализировал активность вирусных генов, влияющих на геном клетки и нарушения, к которым они приводят. Профессор Ф.Л. Киселев считал, что канцерогенез необходимо останавливать в период «предрака», а «когда обнаруживается раковая опухоль, это уже конец процесса, не начало».

Выдающиеся научно-организационные качества Фёдора Львовича Киселёва, умение организовать научный коллектив, заинтересовать новыми идеями и подходами позволили ему активно развивать новые направления в молекулярной онковирусологии, создать свою собственную научную школу. Ф.Л. Киселев занимал активную жизненную позицию, всеми силами старался довести свои научные разработки до населения, содействовал вакцинации и профилактике рака шейки матки у женщин. Ученики Фёдора Львовича Киселёва работают в ведущих научных институтах по всему миру, и для всех, кто знал Фёдора Львовича, – работать с ним было большим счастьем.

В трудное для отечественной науки переходное время 90-х гг. пошлого века Фёдор Львович Киселев сумел сохранить дух истинных научных исследований и вдохновлял молодое поколение посвятить свою жизнь непреходящим научным идеалам. Это был удивительно теплый, искренний и добрый человек. Мы все потеряли коллегу, не только выдающегося ученого, но и товарища, всегда готового прийти на помощь. Светлая память о Фёдоре Львовиче Киселёве навсегда останется в наших сердцах и даст нам вдохновение на новые научные достижения.

*Коллектив Томского НИИ онкологии
Редакция «Сибирского онкологического журнала»*

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ ПРИГЛАШАЕТ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В РАБОТЕ IX СЪЕЗДА ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СТРАН СНГ И ЕВРАЗИИ

Даты проведения: **15–17 июня 2016 г.**

Место проведения:

Минск (Республика Беларусь), Дворец Республики (Октябрьская пл., 1-1)

Сайт мероприятия: **<http://www.cis-oncology2016.org/>**

Телефон: **+7(495) 540-47-87**

Электронная почта: **ivankova@d-mice.ru**

Информация о мероприятии

Основная концепция Съезда – «От ранней диагностики – к эффективному лечению». Программа Съезда включает в себя тематические секционные заседания, пленарные лекции, ланч-симпозиумы, сателлитные симпозиумы и постерную сессию.

Съезд будет посвящен мультидисциплинарному подходу в диагностике и лечении злокачественных новообразований в странах СНГ, а также вопросам организации онкологической службы и достижениям фундаментальной онкологии.

В работе Съезда примут участие ведущие специалисты из России, стран СНГ, ближнего и дальнего зарубежья. В рамках Съезда планируется проведение Конкурса молодых ученых.

Направления

Организация онкологической помощи населению; диагностика и лечение опухолей головы и шеи; актуальные вопросы детской онкологии; онкоортопедия; скрининг, ранняя диагностика и малоинвазивное лечение колоректального рака; меланома и другие опухоли кожи; онкомаммология: от скрининга к реабилитации; современные подходы к лечению онкоурологических заболеваний; диагностика и лечение злокачественных опухолей пищевода; диагностика и лечение злокачественных опухолей желудка; опухоли гепатобилиопанкреатодуоденальной зоны; профилактика, скрининг, диагностика и лечение злокачественных новообразований женской репродуктивной системы; опухоли центральной нервной системы; опухоли легкого и средостения; отечественные противоопухолевые препараты; фундаментальная онкология; поддерживающая терапия в онкологии; онкогематология; паллиативная помощь.

Организаторы мероприятия

Организаторы Съезда: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, «Ассоциация директоров центров и институтов онкологии и рентгенорадиологии стран СНГ и Евразии», ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Председатель Съезда: *В.И. Жарко*,

министр здравоохранения Республики Беларусь

Сопредседатель Съезда: академик РАН, профессор *М.И. Давыдов*,

президент «Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенорадиологии стран СНГ и Евразии», главный онколог МЗ РФ, директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ;

Сопредседатель Съезда: профессор *О.Г. Суконко*,

директор Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» Беларуси, главный внештатный онколог

Министерства здравоохранения Республики Беларусь, председатель

ОО «Белорусское общество онкологов».

Дополнительная информация

Регистрация участников на сайте www.cis-oncology2016.org.

Тезисы и работы на Конкурс молодых ученых представляются в электронном виде через официальный сайт Съезда www.cis-oncology2016.org.

Техническим организатором Съезда является ООО «Д-МАЙС»

(тел/факс +7 495 540 4787, моб. +7916 1965016,

E-mail: ivankova@d-mice.ru Сайт: www.d-mice.ru).