

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

Издается с мая 2002 г.

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.siboncoj.ru
www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/
Электронная версия журнала также
представлена на сайтах: www.rosoncweb.ru/
library/journals/sib_oncology/
http://elibrary.ru/

Журнал зарегистрирован 20.03.2003 г. в Мини-
стерстве Российской Федерации по делам печат-
ной, телерадиовещания и средств массовых ком-
муникаций. Свидетельство № 77-14937

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируе-
мых научных изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертаций на со-
искание ученой степени доктора и кандидата наук

Журнал включен в Реферативный журнал и базы
данных ВИНИТИ, БД «Российский индекс научно-
го цитирования». Сведения о журнале ежегодно
публикуются в международном справочном си-
стеме по периодическим и продолжающимся из-
даниям «Ulrich's Periodicals Directory»

Редакторы:

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

Верстка:



Подписано в печать 29.04.2016 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 16,3; усл. печ. л. 22,8; уч.-изд. л. 22,0.

Тираж 1000 экз. Заказ 42.

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

При перепечатке ссылка на «Сибирский
онкологический журнал» обязательна

ISSN 1814-4861(Print)
ISSN 2312-3168(Online)

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

Том 15, № 2 2016

Главный редактор -

Е.Л. Чойнзонов, д.м.н., академик РАН, профессор (г. Томск, Россия)

Заместители главного редактора -

В.Е. Гольдберг, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Н.В. Чердынцева, д.б.н., профессор (г. Томск, Россия)

Отв. секретарь -

С.Г. Афанасьев, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Члены редколлегии:

М.И. Давыдов, академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

Е.Н. Имянитов, д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

Л.А. Коломиец, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

И.В. Кондакова, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

С.А. Некрылов, д.и.н., профессор (г. Томск, Россия)

В.А. Новиков, д.м.н. (г. Томск, Россия)

И.Н. Одинцова, д.м.н. (г. Томск, Россия)

В.М. Перельмутер, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Е.М. Слонимская, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Ж.А. Старцева, д.м.н. (г. Томск, Россия)

С.А. Тузиков, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

В.В. Удуг, д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)

И.Г. Фролова, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

О.В. Черемисина, д.м.н. (г. Томск, Россия)

Е.Р. Черных, д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Новосибирск, Россия)

С. Айер, профессор (г. Кочи, Индия)

М. Джугашвили, MD, PhD (Испания)

В. Кесик, д.м.н., профессор (Хорватия)

Ю. Кжышкова, д.б.н., профессор (Германия)

Т. Кондо, профессор (Япония)

Г. Марголин, профессор (Швеция)

Л. Унгар, профессор (Венгрия)

М.Б. Фрейдин, PhD (Великобритания)

Т.-Х. Чунг, профессор (г. Гонконг, Китай)

Дж. Ша, M.S. M.D., F.A.C.S. (США)

А. Ю, профессор (Тайвань)

Founder of the journal:
Tomsk Cancer Research Institute

ISSN 1814-4861(Print)
ISSN 2312-3168(Online)

Founded in 2002

Subscription index of Rospechat catalogue:
46827

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
Web-site: www.siboncoj.ru;
www. oncology. tomsk. ru/nii/journal/;
elibrary.ru/;
www.rosncoweb.ru/library/journals/sib_oncol-
ogy/

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

The journal has been 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.

The journal is indexed in the database of RSCI (Russian
Science Citation Index), Ulrich s Periodicals Directory

Editors: Sumarokova V.S., Lukina E.V.
Maker-up:



Signed for publication: 29.04.2016
Format: 60x84 1/8. Litho

Printing: 1000 copies
Printed by TSU press
66 Lenina Str., 634050, Tomsk, Russia

© Tomsk Cancer Research Institute, 2016

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 15, № 2 2016

Editor-in-Chief :

E.L. Choyazonov, *DSc, Academician of RAS, Professor (Tomsk, Russia)*

Associate Editors:

V.E. Goldberg, *DSc, Professor (Tomsk, Russia)*

N.V. Cherdyntseva, *DSc, Professor (Tomsk, Russia)*

Executive Editor:

S.G. Afanasyev, *DSc, Professor (Tomsk, Russia)*

Editorial Board:

M.I. Davydov, *DSc, DSc, Academician of RAS, Professor (Moscow, Russia)*

Ye.N. Imyanitov, *DSc, Professor (St. Petersburg, Russia)*

L.A. Kolomiets, *DSc, Professor (Tomsk, Russia)*

I.V. Kondakova, *DSc, Professor (Tomsk, Russia)*

S.A. Nekrylov, *DSc, Professor (Tomsk, Russia)*

V.A. Novikov, *DSc (Tomsk, Russia)*

I.N. Odintsova, *DSc (Tomsk, Russia)*

V.M. Perelmutter, *DSc, Professor (Tomsk, Russia)*

E.M. Slonimskaya, *DSc, Professor (Tomsk, Russia)*

Zh.A. Startseva, *DSc (Tomsk, Russia) (Tomsk, Russia)*

S.A. Tuzikov, *DSc, Professor (Tomsk, Russia)*

V.V. Udut, *DSc, Associate Member of RAMS, Professor (Tomsk, Russia)*

I.G. Frolova, *DSc, Professor (Tomsk, Russia)*

O.V. Cheremisina, *DSc (Tomsk, Russia)*

E.R. Chernykh, *DSc, Associate Member of RAMS, Professor
(Novosibirsk, Russia)*

S. Iyer, *Professor (India)*

M. Dzhugashvili, *MD, PhD (Spain)*

V. Kesic, *M.D., Ph.D., Professor (Croatia)*

Yu. G. Kzhyshkovska, *Professor (Germany)*

T. Kondo, *Professor (Japan)*

G. Margolin, *Professor (Sweden)*

L. Ungar, *M.D, Professor (Hungary)*

M. Freidin, *PhD (UK)*

Cheung Tak-Hong, *MBBS, MD(Hong-Kong, China)*

J. Shah, *M.S. M.D., F.A.C.S. (USA)*

A. Yu, *M.D, Professor (Taiwan)*

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Гордиенко В.П., Сапегина О.В., Ролько Е.М., Коробкова Т.Н.</i> Основные показатели медицинской помощи онкологическим больным в Амурской области	5
--	---

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Агабабян Т.А., Волков М.Ю., Глуценко С.А., Евдокимов Л.В., Корчагина К.С., Мозеров С.А., Михайлова О.А., Попова Н.О., Рухадзе Г.О., Самцов Е.Н., Сафонова М.А., Свеклова А.А., Старцева Ж.А., Титова Л.Н., Якушина З.К.</i> Планируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование II фазы: неoadъювантная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 и адъювантной химиотерапией у больных местнораспространенным раком желудка	12
<i>Державин В.А., Бухаров А.В., Карпенко В.Ю., Ядрина А.В., Андреев М.С.</i> Результаты лечения больных с хондросаркомой костей таза	21
<i>Казанцева П.В., Цыганов М.М., Слонимская Е.М., Литвяков Н.В., Чердынцева Н.В., Ибрагимова М.К., Дорошенко А.В., Тарабановская Н.А., Паталяк С.В.</i> Молекулярно-генетические маркеры эффективности неoadъювантной химиотерапии с применением антрациклинов у больных раком молочной железы	29

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Писарева Е.Е., Любченко Л.Н., Коваленко С.П., Шаманин В.А.</i> Анализ мутаций в генах KRAS и BRAF при раке толстой и прямой кишки в российской популяции	36
<i>Юрмазов З.А., Спирина Л.В., Усынин Е.А., Кондакова И.В., Слонимская Е.М.</i> Молекулярные показатели, связанные с эффективностью терапии эверолимусом у больных диссеминированным раком почки	42
<i>Кит О.И., Водолажский Д.И., Дзадненко К.В., Ефимова И.И., Олейникова Е.Н., Олейников Д.Д., Тимошкина Н.Н.</i> Аберрантное метилирование промоторных участков генов APC, CDH13 и MGMT у больных колоректальным раком	48

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Саприна О.А., Кропотов М.А., Ломая М.В.</i> Применение подподбородочного лоскута в замещении дефектов у больных со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта	56
<i>Аксарин А.А., Тер-Ованесов М.Д.</i> Роль хирургического метода в лечении мелкоклеточного рака легкого	63

ОБЗОРЫ

<i>Боберъ Е.Е., Фролова И.Г., Котова О.В., Величко С.А., Чойнзонов Е.Л., Тюкалов Ю.И.</i> МРТ в диагностике и оценке эффективности лечения сарком мягких тканей (обзор литературы)	69
<i>Соловьева Е.П., Вальков М.Ю.</i> Факторы эффективности лечения неоперабельного немелкоклеточного рака легкого III стадии (обзор литературы)	76
<i>Рожнов В.А., Андреев В.Г., Гордон К.Б., Гулидов И.А., Акки Э.Д.</i> Современные методы лечения рецидивного неоперабельного плоскоклеточного рака гортани (обзор литературы)	90
<i>Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г., Тицкая А.А., Зельчан Р.В.</i> Радиоиммунотерапия в лечении злокачественных образований	101
<i>Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И.</i> Несостоятельность швов колоректального анастомоза (обзор литературы)	107

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Пикин О.В., Волченко Н.Н., Колбанов К.И., Вурсол Д.А., Рудаков Р.В.</i> Рецидив солитарной фиброзной опухоли плевры в грудной стенке после резекции легкого по поводу предполагаемого метастаза рака молочной железы (клиническое наблюдение)	113
--	-----

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора Г.И. Коваленко	119
--	-----

CONTENTS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Gordienko V.P., Sapegina O.V., Rolko E.M., Korobkova T.N. Key indicators of medical care for cancer patients in the Amur region	5
--	---

CLINICAL STUDIES

Skoropad V.Yu., Afanasyev S.G., Gamayunov S.V., Agababyan T.A., Volkov M.Yu., Glushchenko S.A., Evdokimov L.V., Korchagina K.S., Mozerov S.A., Mikhaylova O.A., Popova N.O., Rukhadze G.O., Samtsov E.N., Safonova M.A., Sveklova A.A., Startseva Zh.A., Titova Z.K., Yakushina L.N. Planning phase II multicenter randomized trial of neoadjuvant chemo-radiotherapy followed by D2 gastrectomy and adjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer	12
Derzhavin V.A., Bukharov A.V., Karpenko V.Yu., Yadrina A.V., Andreev M.S. Treatment outcomes in patients with pelvic chondrosarcoma	21
Kazantseva P.V., Tsyganov M.M., Slonimskaya E.M., Litvyakov N.V., Cherdyntseva H.B., Ibragimova M.K., Doroshenko A.V., Tarabanovskaya N.A., Patalyak S.V. Molecular-genetic markers of response to neoadjuvant chemotherapy with anthracyclines in breast cancer patients	29

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Pisareva E.E., Ljubchenko L.N., Kovalenko S.P., Shamanin V.A. Analysis of mutations in <i>KRAS</i> and <i>BRAF</i> genes in colorectal cancer in russian patients	36
Yurmazov Z.A., Spirina L.V., Usynin E.A., Kondakova I.V., Slonimskaya E.M. Molecular markers associated with the response to therapy with everolimus in patients with renal cell carcinoma	42
Kit O.I., Vodolazhskiy D.I., Dvadenko K.V., Efimova I.I., Oleynikova E.N., Oleynikov D.D., Timoshkina N.N. Aberrant methylation of the promoter of <i>APC</i> , <i>CDH13</i> and <i>MGMT</i> genes in colorectal cancer patients	48

PRACTICE OF ONCOLOGY

Saprina O.A., Kropotov M.A., Lomaya M.V. Application of the submental flap for repair of oral defects in patients with oral cancer	56
Aksarin A.A., Ter-Ovanesov M.D. Role of surgery in the treatment of small cell lung carcinoma	63

REVIEWS

Bober E.E., Frolova I.G., Kotova O.V., Velichko S.A., Choinzonov E.L., Tyukalov Yu.I. Magnetic resonance imaging in diagnosis and assessment of treatment response in soft tissue sarcoma (review of literature)	69
Solovyeva E.P., Valkov M.Yu. Factors of treatment efficiency of inoperable stage iii non-small cell lung cancer (review of literature)	76
Rozhnov V.A., Andreev V.G., Gordon K.B., Gulidov I.A., Akki E.D. Modern methods of treatment of recurrent unresectable squamous cell carcinoma of larynx (literature review)	90
Chernov V.I., Bragina O.D., Sinilkin I.G., Titskaya A.A., Zelchan R.V. Radioimmunotherapy in the treatment of malignancies	101
Akhmetzyanov F.Sh., Egorov V.I. Colorectal anastomosis failure (literature review)	107

CASE FROM CLINICAL PRACTICE

Pikin O.V., Volchenko N.N., Kolbanov K.I., Vursol D.A., Rudakov R.V. Recurrence of the solitary fibrous tumors of the pleura in the chest wall after resection of lung metastases over alleged breast cancer (clinical case)	113
---	-----

NECROLOGES

Memory of professor G.I. Kovalenko	119
--	-----

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-5-11
УДК: 614.211/215-616.006(571.61)

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

В.П. Гордиенко¹, О.В. Сапегина², Е.М. Ролько², Т.Н. Коробкова¹

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск¹
Амурский областной онкологический диспансер, г. Благовещенск²
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95, e-mail: agma@amur.ru¹
675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110, e-mail: onko2@amur.ru²

Аннотация

Материалами исследования являлись общепринятые в России учетно-отчетные документы официальной онкологической статистики. Приведены основные показатели оказания медицинской помощи онкологическим больным в Амурской области, где в 2014 г. зарегистрировано 3 012 новых случаев злокачественных новообразований, что на 8,9 % больше, чем в предыдущем году (в 2013 г. – 2 767). Под диспансерным наблюдением находились 15 997 пациентов, т.е. 2 % населения области. Из них мужчин – 45,5 %, женщин – 54,5 %. Максимальное число заболевших приходилось на возрастную группу 50–69 лет. Уменьшилось количество больных с I–II стадиями процесса, но больше стало пациентов с запущенными формами онкопатологии. Количество больных, выявленных при профилактических осмотрах, – 593 (в 2013 г. – 513). Смертность снизилась в сравнении с прежним уровнем – 120,31 ‰ (в 2013 г. – 129,5 ‰), тогда как заболеваемость за последние 5 лет выросла с 221,74 ‰ в 2010 г. до 249,91 ‰ в 2014 г. Летальность на первом году с момента установления диагноза снизилась до 28,4 % (в 2013 г. – 29,4 %). Удельный вес больных, состоявших на учете 5 и более лет, – 54,5 %. В 2014 году зарегистрировано 20 случаев злокачественных новообразований у детей. Данные о территориальных особенностях онкологической патологии являются основой для анализа эпидемиологии рака в конкретном регионе.

Ключевые слова: заболеваемость, смертность, злокачественные новообразования, профилактические осмотры.

Онкологические заболевания причиняют серьезный социально-экономический урон нашему обществу, унося тысячи жизней людей. Смертность от злокачественных новообразований (ЗНО) занимает второе место, а среди причин выхода на инвалидность в трудоспособном возрасте онкологические заболевания находятся на третьем месте. При современных уровнях заболеваемости и смертности в России каждый родившийся после 1992 г. имеет 1 из 6 шансов заболеть ЗНО и более 1 из 7 шансов умереть от него на протяжении предстоящей жизни [3].

В США и Японии заболеваемость ЗНО выше, чем в России, но показатели смертности при этом одинаковые. Причем в США лишь 18 % заболевших гибнут на первом году жизни после установления диагноза, тогда как в Российской Федерации – около 30 %. На территории РФ действует 101 онкологический диспансер, из них лишь 76 имеют радиологические отделения, 54 – патоморфологические и 56 – цитологические. Во многих регионах России нет службы своевременного и

качественного выявления заболеваний, у половины пациентов с подозрением на рак невозможно получить четкого подтверждения диагноза. В 2014 г. в России число штатных врачебных должностей в онкологических учреждениях составило 14 307, а физических лиц – 8 778 [3].

Ежегодный рост абсолютного числа больных с впервые выявленным диагнозом ЗНО требует статистической и эпидемиологической интерпретации этих показателей в различных группах населения для разработки региональных и общегосударственных программ, которые обеспечат улучшение оказания медицинской помощи больным [4, 5, 7].

Целью исследования явилось изучение основных онкологических показателей у населения Амурской области в 2014 г. в сопоставлении с данными по России и Дальневосточному федеральному округу (ДФО).

Материал и методы

В исследовании изучалась динамика показателей заболеваемости и смертности больных с

онкологической патологией. Кроме того, изучены отчетные формы № 7 – «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями», № 35 – «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» по региону и его административным территориям за 2010–14 гг., № 5 (таблица № С51) – «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти», таблица № 2 РН – «Численность населения по полу и возрасту». Также материалами исследования служили следующие учетно-отчетные документы: «Контрольная карта диспансерного больного (форма № 30)», «Извещение о больном злокачественным новообразованием (форма № 099/у)», «Медицинская карта амбулаторного больного (форма № 025/у)», «Протокол запущенности (форма № 027/у)», годовые отчеты. Расчет показателей проводился на население Амурской области – 809 800 человек (в 2013 г. – 814 200 чел.). Все полученные результаты обработаны с использованием персональных компьютеров с программным обеспечением Stat Plus.

Результаты и обсуждение

Онкологическая сеть в Амурской области располагает 200 койками, размещающимися на базе областного онкодиспансера, и койками общего профиля для проведения симптоматического лечения больных по месту жительства. В городах и районах области работают 13 онкологов, из них 6 – на полную ставку, 7 – на 0,25–0,5 ставки, отсутствуют онкологи на территории семи муниципальных образований [2, 6].

В 2014 г. зарегистрировано 3 012 новых случаев злокачественных новообразований, что на 8,9 %

больше, чем в предыдущем году: в 2013 г. – 2 767 (в 2010 г. – 2 578). Интенсивный показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями увеличился с 299,53 ‰ в 2010 г. до 371,59 ‰ в 2014 г., стандартизованный (мировой стандарт) – с 221,74 ‰ до 249,91 ‰ (табл. 1).

Под диспансерным наблюдением в Амурской области в 2014 г. находились 15 997 пациентов (2,0 % населения), из них сельские жители составили 26,6 % (в 2013 г. – 29,0 %). Среди заболевших 45,5 % мужчины и 54,5 % – женщины. Максимальное число больных с ЗНО в области приходится на возрастную группу 50–59 лет и 60–69 лет: у мужчин – 16,2 % и 21,4 %, у женщин – 14,1 % и 17,2 % соответственно. Удельный вес больных в возрасте 30–49 лет среди заболевших женщин (15,4 %) выше, чем среди мужчин (9,5 %). У мужчин – 61,8 % случаев заболевания, у женщин – 58,1 % диагностируются в возрастной группе 60 лет и старше [1, 2].

Структура основных локализаций злокачественных новообразований в 2014 г. по Амурской области: на 1-м месте рак молочной железы – 13,2 % (в 2013 г. – 12,9 %), на 2-м месте рак легких – 12,6 % (в 2013 г. – 12,3 %), на 3-м месте рак кожи – 12,3 % (в 2013 г. – 12,0 %), на 4-м месте рак желудка – 7,1 % (в 2013 г. – 6,9 %), на 5-м месте рак ободочной кишки – 5,7 % (в 2013 г. – 5,3 %). В Российской Федерации 2014 г. в структуре заболеваемости на 1-м месте был рак кожи – 12,6 %, в том числе с меланомой – 14,6 %, на 2-м месте рак молочной железы – 11,6 %, на 3-м месте рак легких – 10,2 %, на 4-м месте рак желудка – 6,7 % [8]. Таким образом, в структуре онкологической патологии на

Таблица 1

Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями в Амурской области (стандартизованный показатель), ‰₀₀₀₀

Локализация	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	РФ, 2014 г.	ДФО, 2014 г.
Все ЗНО	221,74	229,94	240,06	230,76	249,91	235,24	254,28
Молочная железа (женщины)	44,34	43,14	45,57	52,52	58,27	48,85	51,12
Легкие	26,89	29,73	27,85	28,12	30,83	23,46	31,85
Кожа	26,09	25,96	26,83	26,05	29,08	26,29	28,65
Желудок	15,41	16,47	15,89	14,77	16,86	14,77	16,42
Ободочная кишка	11,54	11,40	12,71	11,82	13,24	14,24	13,50

Таблица 2

Структура основных локализаций злокачественных новообразований, %

Локализация	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	РФ, 2014 г.
Молочная железа (женщины)	11,4	11,2	10,8	12,9	13,2	11,6
Легкие	12,4	12,9	11,9	12,3	12,6	10,2
Кожа	12,4	11,8	11,7	12,0	12,3	12,6
Желудок	7,1	7,6	6,9	6,9	7,1	6,7
Ободочная кишка	5,1	5,2	5,5	5,3	5,7	6,6

протяжении последних лет не происходит каких-либо существенных изменений. Ведущими как в Амурской области, так и в РФ и ДФО остаются одни и те же ЗНО (табл. 2).

В 2014 г. в Амурской области в структуре онкологической патологии у мужчин (1 372 пациента, 45,6 %) первые места занимали: рак легкого – 23,0 % (2013 г. – 22,4 %), кожи – 9,9 % (2013 г. – 10,1 %), желудка – 8,7 % (2013 г. – 9,2 %), предстательной железы – 8,5 % (2013 г. – 7,2 %); у женщин (1 640 больных, 54,4 %): рак молочной железы – 24,1 % (2013 г. – 23,2 %); кожи – 14,3 % (2013 г. – 13,5 %), тела матки – 7,3 % (2013 г. – 8,3 %), шейки матки – 6,4 % (2013 г. – 5,8 %), ободочной кишки – 6,8 % (2013 г. – 5,8 %). За последние 5 лет (2010–2014 гг.) на территории области отмечен рост заболеваемости раком женской молочной железы с 44,34 до 58,27 ‰, легких с 26,89 до 30,83 ‰, ободочной кишки с 11,54 до 13,24 ‰, кожи с 26,09 до 29,08 ‰, тела матки с 14,28 до 18,49 ‰, яичников с 8,03 до 9,61 ‰, щитовидной железы с 3,86 до 4,95 ‰ (стандартизованный показатель).

В 2014 г. впервые зарегистрировано 20 злокачественных опухолей у детей в возрасте от 0–17 лет (в 2013 г. – 19), из них мальчиков – 11 (55 %), в 2013 г. – 84,2 %, девочек – 9 (45 %), в 2013 г. – 15,8 %. Это составило 0,7 % от общего количества зарегистрированных больных. В 65 % случаев развились злокачественные заболевания лимфатической и кроветворной ткани, на втором месте – рак органов зрения (13 %), на третьем – опухоли головного мозга (10 %), на четвертом месте – опухоли костей скелета (9,5 %).

По данным 2014 г., среди регионов Дальневосточного федерального округа наивысшая заболеваемость на 100 000 населения (стандартизованные

показатели) злокачественными новообразованиями в Чукотском автономном округе – 319,34 ‰ и Сахалинской области – 284,96 ‰. Самые низкие показатели в Республике Саха (Якутия) – 207,39 ‰ и Приморском крае – 248,88 ‰. Следует отметить, что Амурская область на протяжении последних лет находится в числе территорий ДФО с наименьшими показателями (249,91 ‰) заболеваемости ЗНО [8].

Удельный вес активно выявленных больных со злокачественными новообразованиями в области за последний год снизился и составил 20,4 % (в 2013 г. – 23,5 %), тогда как в РФ – 18,7 %, в ДФО – 13,2 % (табл. 3). Уменьшилась активность выявления при раке кожи – 31,5 % (в 2013 г. – 42,2 %; РФ – 30,8 %, ДФО – 21,4 %), раке молочной железы – 35,5 % (в 2013 г. – 43,2 %; РФ – 33,1 %, ДФО – 26,2 %). Из 552 человек, выявленных активно в 2014 г. (в 2013 г. – 593), 336 больных имели I–II стадию заболевания, что составило 60,9 % (в 2013 г. – 63,4 %), опухоли визуальных локализаций I–II стадии выявлены у 233 (42,2 %) человек, тогда как в 2013 г. – у 283 (47,7 %) больных. В 2014 году осмотрено при профилактических мероприятиях 399 285 человек, что на 11,7 % больше, чем в 2013 г., – 357 423 человека. Следует отметить увеличение количества больных, выявленных при проведении данного вида работы, на 15,6 %.

Главным в работе ЛПУ области остается выявление злокачественных новообразований на ранних (I и II) стадиях, при которых достигаются наилучшие результаты 5-, 10-летней безрецидивной выживаемости. Из 2 903 пациентов, выявленных в 2014 г., – 23,8 % имели ЗНО I стадии (в 2013 г. – 25,0 %; РФ – 26,7 %). Высоким остается этот показатель при раке кожи – 83,8 % (в 2013 г. –

Таблица 3

Удельный вес активно выявленных среди первичных больных, %

Локализация	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	РФ, 2014 г.	ДФО, 2014 г.
Все ЗНО	15,8	18,2	18,4	23,5	20,4	18,7	13,2
Шейка матки	25,8	39,4	21,6	40,0	39,8	32,7	24,0
Молочная железа (женщины)	23,8	29,3	24,2	43,2	35,5	33,1	26,2
Кожа	18,4	29,5	22,4	42,2	31,5	30,8	21,4
Легкие	28,0	29,7	40,5	30,1	29,6	21,0	18,7
Ободочная кишка	2,5	0,8	8,2	12,5	3,4	6,3	2,9

Таблица 4

Удельный вес больных, выявленных в IV стадии заболевания, %

Локализация	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	РФ, 2014 г.	ДФО, 2014 г.
Все ЗНО	25,1	26,5	26,7	23,0	25,3	20,7	23,8
Желудок	45,7	52,5	50,5	48,0	49,8	41,2	44,5
Легкие	41,6	41,4	43,9	33,3	41,1	39,8	41,0
Молочная железа (женщины)	5,9	6,6	8,6	4,8	6,9	8,4	8,3
Кожа	0,3	0,6	0,3	0,6	1,6	0,5	0,7

84,0 %, РФ – 81,0 %), тела матки – 65,5 % (в 2013 г. – 74,4 %, РФ – 62,0 %), почки – 41,9 % (в 2013 г. – 54,1 %, РФ – 38,9 %). Со II стадией заболевания выявлено 28,2 % больных (в 2013 г. – 26,0 %, РФ – 25,3 %). Высокий уровень этого показателя отмечается при раке молочной железы – 58,1 % (в 2013 г. – 55,2 %, РФ – 44,5 %), раке шейки матки – 56,3 % (в 2013 г. – 53,4 %, РФ – 30,5 %), раке прямой кишки – 59,1 % (в 2013 г. – 48,8 %, РФ – 38,8 %) и ободочной кишки – 45,8 % (в 2013 г. – 48,9 %, РФ – 35,7 %).

Одним из основных критериев оценки диагностического компонента помощи онкологическим больным в учреждениях общей лечебной сети является показатель запущенности. В 2014 году произошло увеличение числа больных с IV стадией заболевания до 25,3 % (в 2013 г. – 23,0 %, РФ – 20,7 %). Реально этот показатель выше, так как следует учитывать больных с новообразованиями визуальных локализаций III стадии, а также взятых на учет посмертно (табл. 4). В структуре причин запущенности ведущее место занимало «несвоевременное обращение больных за медицинской помощью» – 48,5 % (в 2013 г. – 41,8 %), на 2-м месте – «скрытое течение заболевания» – 41,6 % (в 2013 г. – 46,5 %). Существенно уменьшилось число врачебных ошибок (неполное или длительное обследование, ошибки в клинической, патогистологической и лучевой диагностике) – 3,3 % (в 2013 г. – 5,2 %). Практически не изменилось по сравнению с 2013 г. (6,5 %) число запущенных случаев с «неизвестной причиной» – 6,6 % (табл. 5).

Удельный вес больных без указания стадии заболевания в 2014 г. снизился до 5,7 % (в 2013 г. – 6,1 %, РФ – 6,7 %). Это показатель значительно

выше, чем по России, при раке пищевода – 9,1 % (РФ – 3,9 %) и ниже при раке желудка – 2,5 % (РФ – 3,4 %) и тела матки – 0,8 % (РФ – 2,6 %).

Смертность от злокачественных новообразований снизилась в сравнении с прежним уровнем – 120,31 ‰ (в 2013 г. – 129,57 ‰), но превышает российский показатель – 114,59 ‰ (табл. 6). В структуре смертности на 1-м месте рак легких – 35,6 % (в 2013 г. – 29,7 %), на 2-м месте рак желудка – 15,8 % (в 2013 г. – 17,1 %), на 3-м месте рак молочной железы – 15,4 % (в 2013 г. – 16,0 %), на 4-м месте рак ободочной кишки – 9,7 % (в 2013 г. – 9,3 %).

Летальность на первом году с момента установления диагноза за последний год снизилась до 28,4 % (в 2013 г. – 29,4 %, РФ – 24,8 %; в 2012 г. – 31,8 %) с положительным трендом к снижению этого показателя (табл. 7). Высокой остается смертность на первом году с момента установления диагноза у больных раком легкого – 59,6 % (в 2013 г. – 57,8 %), желудка – 56,3 % (в 2013 г. – 56,2 %), пищевода – 55,2 % (в 2013 г. – 60,0 %), ободочной кишки – 29,7 % (в 2013 г. – 23,9 %). Снижение смертности на первом году с момента установления диагноза по сравнению с прошлым годом произошло при раке тела матки – 10,7 % (в 2013 г. – 12,7 %), простаты – 4,6 % (в 2013 г. – 15,9 %), меланоме – 5,0 % (в 2013 г. – 20,0 %), шейки матки – 18,8 % (в 2013 г. – 19,3 %) и гортани – 25,8 % (в 2013 г. – 36,4 %). Высокий показатель смертности, в том числе и на первом году с момента установления диагноза, можно объяснить тем, что из года в год сохраняется высоким показатель запущенности, а также отсутствием онкологической настороженности у медицинского персонала первичного звена ЛПУ и населения.

Таблица 5

Структура причин запущенности ЗНО за 5 лет

Причина запущенности	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Врачебные ошибки	23 (3,9 %)	17 (2,5 %)	32 (4,4 %)	32 (5,2 %)	24 (3,3 %)
Скрытое течение	310 (51,8 %)	329 (47,0 %)	358 (49,1 %)	288 (46,5 %)	306 (41,6 %)
Несвоевременное обращение	250 (41,8 %)	316 (45,1 %)	311 (42,7 %)	259 (41,8 %)	357 (48,5 %)
Причина неизвестна	15 (2,5 %)	38 (5,4 %)	28 (3,8 %)	40 (6,5 %)	49 (6,6 %)
Всего протоколов	598	700	729	619	736

Таблица 6

Смертность от злокачественных новообразований в Амурской области (стандартизованный показатель), ‰₀₀₀₀

Локализация	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	РФ, 2014 г.	ДФО, 2014 г.
Все ЗНО	125,12	129,93	123,23	129,57	120,31	114,59	123,99
Легкие	26,15	25,31	26,11	25,88	25,20	20,26	24,89
Желудок	12,03	13,85	11,39	12,95	11,54	11,86	12,40
Молочная железа (женщины)	18,66	10,41	7,81	11,56	10,06	9,17	8,99
Ободочная кишка	6,96	6,98	7,77	6,66	6,42	7,93	7,32

Таблица 7

Летальность на первом году с момента установления диагноза, %

Локализация	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	РФ, 2014 г.	ДФО, 2014 г.
Все ЗНО	31,7	29,8	31,8	29,4	28,4	24,8	26,1
Легкие	60,3	57,3	60,7	57,8	59,6	51,4	50,5
Желудок	57,8	49,1	57,0	56,2	56,0	48,7	50,7
Пищевод	61,1	70,5	61,0	60,0	55,2	60,0	55,5
Ободочная кишка	34,4	21,7	36,8	23,9	29,7	28,4	29,7

Таблица 8

Удельный вес больных, состоящих на учете 5 и более лет, %

Локализация	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	РФ, 2014 г.	ДФО, 2014 г.
Все ЗНО	51,5	54,8	54,1	54,4	54,5	52,4	50,8
Щитовидная железа	60,4	66,6	64,0	65,0	64,6	68,2	65,9
Молочная железа (женщины)	59,4	61,7	61,2	61,1	61,5	59,5	55,9
Желудок	56,9	58,1	58,2	60,5	60,3	54,6	53,5
Ободочная кишка	51	56,1	54,8	55,6	54,6	51,3	50,3
Гортань	46,1	54,1	50,8	53,3	51,5	54,9	51,1
Легкие	29,3	35,8	35,4	35,4	36,8	40,1	35,9
Пищевод	20,0	23,5	26,1	24,6	26,9	32,3	31,7
Кожа	18,0	25,6	25,1	24,3	22,8	30,9	27,2

Удельный вес умерших, не состоявших на учете, увеличился до 4,0 % (в 2013 г. – 3,1 %, РФ – 3,9 %). Удельный вес умерших от осложнений, связанных с лечением, составил 0,1 % (2013 г. – 0,7 %; РФ – 0,2 %).

Известно, что детальная морфологическая характеристика новообразований дает возможность определиться с методом лечения (хирургическое, лучевое, лекарственное и их комбинации), поскольку опухоли различного строения, происхождения и степени атипии клеток по-разному реагируют на терапевтическое воздействие. Удельный вес больных с верифицированным диагнозом увеличился до 93,3 % (в 2013 г. – 89,3 %, РФ – 88,8 %). Показатели верификации выше российского показателя при всех локализациях, кроме предстательной железы и мочевого пузыря.

Основными методами лечения являются хирургический – 63,7 % (в 2013 г. – 71,7 %, РФ – 53,0 %) и комбинированный – 32,2 % (в 2013 г. – 21,1 %, РФ – 31,7 %). Доля больных, получивших радикальное лечение в 2014 г., несколько снизилась – 45,2 на 100 закончивших лечение (в 2013 г. – 49,6 %, РФ – 52,8 %). Лечившиеся амбулаторно составили 21,3 % (в 2013 г. – 19,0 %, РФ – 12,8 %). Наблюдалось уменьшение количества больных, отказавшихся от предложенного лечения – 1,8 % (в 2013 г. – 2,0 %, РФ – 2,2 %) и имеющих противопоказания к специальному лечению, – 12,8 % (в 2013 г. – 14,2 %, РФ – 7,4 %).

Важным показателем раннего выявления и адекватности проведенного лечения является удельный вес больных, состоящих на учете 5 и более лет, который составил 54,5 % (в 2013 г. – 54,4 %, РФ – 52,4 %). По многим локализациям этот показатель выше среднероссийского, кроме рака пищевода, прямой кишки, гортани, легких, кожи, щитовидной железы (табл. 8).

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии снижения уровня заболеваемости и смертности от ЗНО на территории Амурской области, о трудностях диагностики и необходимости массовых профилактических обследований населения, о недостаточно удовлетворительных непосредственных и отдаленных результатах лечения больных с некоторыми формами злокачественных новообразований. Это указывает на актуальность основных приоритетных направлений в развитии службы, включающих подготовку кадров, улучшение материально-технической базы, диагностической и лечебной помощи, обеспечение преемственности и эффективной работы подразделений каждого уровня, что, в свою очередь, предполагает участие в решении данных проблем государственной системы по организации и совершенствованию единых профилактических, диагностических и лечебно-реабилитационных стандартов в рамках современной предиктивной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амурская область в цифрах: краткий статистический сборник. Благовещенск: Амурстат, 2013. 427 с.
2. Важенин А.В. Пути эффективного управления онкологической ситуацией в стране // Справочник врача общей практики. 2006. № 4. С. 58–62.
3. Гордиенко В.П., Вахненко А.А. Возможные факторы социального риска онкологической патологии в отдельно взятом регионе // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). 2012. Т. 115, № 8. С. 86–89.
4. Гордиенко В.П., Вахненко А.А., Сапегина О.В., Ролько Е.М. Основные направления совершенствования медицинской помощи онкологическим больным в современных социально-экономических условиях отдельно взятого региона // Информационно-аналитический вестник «Социальные аспекты здоровья населения». 2014. № 3. С. 1–11.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2009. Т. 20, № 3. Прил. 1. С. 1–158.
6. Заридзе Д.Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактики рака // Проблемы клинической медицины. 2005. № 2. С. 10–16.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность). М., 2013. 248 с.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Александрова Л.М., Чиссов В.В., Балашов П.Ю., Лутковский А.С., Савинов В.В. Некоторые итоги реализации мероприятий по совершенствованию онкологической помощи населению в регионах, участвующих в государственных программах с 2009 года // Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Казань, 2014. Евразийский онкологический журнал. С. 17.

Поступила 30.11.15.
Принята в печать 21.01.16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гордиенко Виктор Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, Амурская государственная медицинская академия (г. Благовещенск, Российская Федерация). E-mail: maks_120204@rambler.ru.

Сапегина Ольга Владиславовна, главный врач Амурского онкологического диспансера (г. Благовещенск, Российская Федерация). E-mail: onco2@amur.ru.

Ролько Евгения Михайловна, врач Амурского онкологического диспансера (г. Благовещенск, Российская Федерация). E-mail: onco2@amur.ru.

Коробкова Татьяна Николаевна, ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, Амурская государственная медицинская академия (г. Благовещенск, Российская Федерация). E-mail: ya.korobkova@yandex.ru.

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

KEY INDICATORS OF MEDICAL CARE FOR CANCER PATIENTS IN THE AMUR REGION

V.P. Gordienko¹, O.V. Sapegina², E.M. Rolko², T.N. Korobkova¹

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk¹

Regional Oncological Hospital, Blagoveshchensk²

95, Gor'kogo Street, Blagoveshchensk-675000, Russia, e-mail: agma@amur.ru¹

110, Oktyabr'skaya Street, Blagoveshchensk-675000, Russia, e-mail: onko2@amur.ru²

Abstract

Materials of the research was accepted in the Russian accounting and reporting documents official cancer statistics. The article presents the main indicators of medical care for cancer patients in the Amur region, where the 2014 3012 registered new cases of malignant neoplasms, which is 8.9 % more than in the previous year (2013 year – 27.67). Under medical supervision were 15997 patients, i.e. 2 % of the population. Of these, a 45.5 % male and 54.5% female. The maximum number of cases was in the age group 50–69 years. Fewer patients with I–II stages of the process, but it was more of patients with advanced forms of cancer pathology. The number of patients identified during preventive examinations amounted to 593 (2013 – 513). Mortality remained at the same level – 120.3 (2013 year – 129.5), whereas the incidence for the last 5 years has increased from 221.7 to in 2010 to 249.9 in 2014 (per 100 000 population). Mortality in the first year from the time of diagnosis has decreased to 28.4 % (2013 year – 29.4 %). The proportion of patients registered for 5 years or more is 54.5 %. In the cities and districts of the region significantly reduced the number of oncologists (2012 year – 22; 2014 year – 13). In 2014 registered 20 cases of malignant neoplasms in children. Data on spatial features of the cancer disease are the basis for the analysis of cancer epidemiology in a specific region and is aimed primarily at the prevention of this disease.

Key words: morbidity, mortality, malignant neoplasms, preventive examinations.

REFERENCES

1. *Amur region: statistical brief compilation*. Blagoveshchensk: Amurstat, 2013. 427 p. [in Russian]
2. *Vazhenin A.V.* The effective management of oncologic situation in the country // *Handbook of General practitioner*. 2006. № 4. P. 58–62. [in Russian]
3. *Gordienko V.P., Vakhnenko A.A.* Possible social risk factors of cancer in a particular region // *(Siberian Medical Journal, Irkutsk)*. 2012. Vol. T. 115 (8). P. 86–89. [in Russian]
4. *Gordienko V.P., Vakhnenko A.A., Sapegina O.V., Rolko E.M.* The basic directions of perfection of medical aid to cancer patients in the current socio-economic conditions of a given region // *Information-analytical Bulletin «Social aspects of public health»*. M., 2014. № 3. P. 1–11. [in Russian]
5. *Davydov M.I., Aksel E.M.* Cancer statistics in Russia and the CIS in 2007 // *Vestnik RONC im. N.N. Blohina*. 2009. Vol. 20 (3). Suppl. 1. P. 1–158. [in Russian]
6. *Zaridze D.G.* Epidemiology, mechanisms of carcinogenesis and cancer prevention // *Problems of clinical medicine*. 2005. № 2. P. 10–16. [in Russian]
7. *Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia (morbidity and mortality). M., 2013. 248 p. [in Russian]
8. *Kaprin A.D., Starinsky V.V., Alexandrova L.M., Chissov V.V., Balashov P.Yu., Lutkowski A.S., Savinov V.V.* Some results of implementation of measures on improvement of cancer care in the regions participating in government programs since 2009 // *Abstracts of the VIII Congress of oncologists and radiologists of the CIS and Eurasia*. Kazan, 2014. Eur. J. Cancer. P. 17. [in Russian]

Received 30.11.15.

Accepted 21.01.16.

ABOUT THE AUTHORS

Gordienko Niktor P., MD, PSc, Professor, Head of the Department of Beam Diagnostics, Radiation Therapy with Oncology course, Amur State Medical Academy (Blagoveshchensk, Russia). E-mail: maks_120204@rambler.ru.

Sapegina Olga V., Chief Medical Officer of Amur Oncological Hospital (Blagoveshchensk, Russia). E-mail: onco2@amur.ru.

Rol'ko Yugeny M., Physician of Amur Oncological Hospital (Blagoveshchensk, Russia). E-mail: onco2@amur.ru.

Korobkova Tatyana N., Assistant of the Department of Beam Diagnostics, Radiation Therapy with Oncology course, Amur State Medical Academy (Blagoveshchensk, Russia). E-mail: ya.korobkova@yandex.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

ПЛАНИРУЕМОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ II ФАЗЫ: НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ГАСТРЭКТОМИЕЙ D2 И АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

В.Ю. Скоропад¹, С.Г. Афанасьев², С.В. Гамаюнов³, Т.А. Агабабян¹,
М.Ю. Волков², С.А. Глущенко², Л.В. Евдокимов¹, К.С. Корчагина³,
С.А. Мозеров¹, О.А. Михайлова³, Н.О. Попова², Г.О. Рухадзе¹,
Е.Н. Самцов², М.А. Сафонова³, А.А. Свеклова³, Ж.А. Старцева²,
Л.Н. Титова¹, З.К. Якушина¹

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Обнинск¹

Томский научно-исследовательский институт онкологии, г. Томск²

БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Чувашия, г. Чебоксары³

249031, г. Обнинск, Калужская область, ул. Королева, 4, e-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru¹

Аннотация

Введение. Прогноз при хирургическом лечении местнораспространенного рака желудка остается неутешительным. Неоадъювантная химиолучевая терапия является относительно новым и наименее исследованным методом лечения, привлекающим к себе в последние годы все большее внимание, преимущественно за рубежом. Цели неоадъювантной терапии состоят в максимально раннем начале системной терапии, повреждении первичной опухоли и регионарных метастазов, увеличении процента выполнения радикальных операций, улучшении результатов лечения. **Материал и методы.** Исследование является многоцентровым рандомизированным клиническим исследованием II фазы. Больным первой (исследуемой) группы будет проведено лечение в составе: неоадъювантная химиолучевая терапия (СОД 46 Гр за 23 фракции на фоне модифицированного режима СаРОХ) с последующей гастрэктомией D2 и адъювантной химиотерапией. Больным второй (контрольной) группы будет выполнена гастрэктомия D2 и адъювантная химиотерапия. Адъювантная химиотерапия будет проводиться по следующему схеме (на выбор исследователя): СаРОХ или FOLFOX. Оценка токсичности неоадъювантной химиолучевой терапии и адъювантной химиотерапии будет проводиться с помощью шкалы токсичности NCI CTC, версия 3.0. Основные цели состоят в оценке безопасности и непосредственной эффективности неоадъювантной химиолучевой терапии по критерию частоты и степени выраженности послеоперационных осложнений и летальности, и терапевтического патоморфоза. Планируется включение 80 больных морфологически верифицированным раком желудка cT₂₋₄N₁₋₃, cT₃₋₄N₀₋₃; M₀. Исследование выполняется в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, оно одобрено локальными этическими комитетами учреждений-соисполнителей. **Результаты.** В результате проведения данного многоцентрового рандомизированного исследования планируется показать воспроизводимость полученных в МРНЦ и ряде зарубежных Центров результатов – то есть безопасность и высокую непосредственную эффективность неоадъювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка. **Заключение.** В случае достижения поставленных целей полученные результаты позволят обоснованно рекомендовать проведение крупных международных исследований III фазы для окончательного изучения предложенного метода в качестве стандартного у больных местнораспространенным раком желудка.

Ключевые слова: рак желудка, неоадъювантная химиолучевая терапия, гастрэктомия D2, адъювантная химиотерапия, многоцентровое рандомизированное исследование.

Несмотря на снижение заболеваемости, рак желудка (РЖ) продолжает сохранять ведущие позиции в структуре онкологической патологии населения Российской Федерации. В настоящее время он занимает 4-е место, составляя 6,7 % среди всех злокачественных новообразований [2]. По показателю смертности населения России от злокачественных новообразований РЖ занимает второе место – 10,7 %. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза рака желудка за последние 10 лет несколько снизилась, однако этот показатель достигает 50 %.

Несмотря на повышение радикальности оперативных вмешательств, прогноз при хирургическом лечении местнораспространенного рака желудка (МРРЖ) остается неутешительным. При прорастании опухоли всех слоев стенки желудка или наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы 5-летняя выживаемость составляет около 30 %, а при сочетании этих факторов не превышает 15–20 % [1]. В последние годы опубликованы результаты крупных рандомизированных исследований, показавших преимущество адьювантной химиотерапии и перспектив применения адьювантной химиолучевой терапии при МРРЖ [14, 16, 18]. В связи с этим в Японии, Южной Корее, Китае, Западной Европе и США все большее количество больных получает комбинированное лечение, которое во многих странах признано стандартным.

Неoadьювантная химиолучевая терапия (НАХТ) является относительно новым и наименее исследованным методом лечения, привлекающим к себе все большее внимание, преимущественно за рубежом. Цели неoadьювантной терапии состоят в максимально раннем начале системной терапии для уничтожения микрометастазов и циркулирующих в крови опухолевых комплексов; повреждении первичной опухоли и регионарных метастазов («downstaging», «downsizing»); увеличении процента выполнения радикальных операций (R_0). В России имеются единичные публикации по применению неoadьювантной химиолучевой терапии в комбинации с расширенными оперативными вмешательствами [3–5]. В зарубежной литературе опубликованы результаты ряда клинических исследований в рамках I–II фаз [6, 9, 11–13, 15, 17, 20, 21], в которых показано, что неoadьювантная химиолучевая терапия хорошо переносится больными и может быть успешно завершена в 95–100 % случаев; НАХТ приводит к высокой частоте объективного ответа опухоли, в том числе к полной морфологической регрессии в 11–26 %; способствует достоверному увеличению числа радикальных (R_0) операций. Авторами было показано также достоверное увеличение выживаемости у «респондентов»; при полной морфологической регрессии 5-летняя выживаемость достигает 80 % и более [10]. По данным многофакторного анализа было показано, что патоморфологическая стадия

после проведенной неoadьювантной терапии (урTNM) является независимым фактором благоприятного прогноза, превышающим по статистической значимости исходную клиническую стадию (сTNM). Несмотря на полученные благоприятные результаты, для того чтобы планировать проведение крупных исследований III фазы, необходимо подтвердить безопасность и эффективность метода в рамках многоцентровых рандомизированных исследований, которых до настоящего времени проведено не было.

Материал и методы

Дизайн и цели исследования

Планируемое исследование является многоцентровым рандомизированным клиническим исследованием II фазы. Больным первой (основной) группы будет проведено следующее лечение: неoadьювантная химиолучевая терапия (СОД 46 Гр за 23 фракции на фоне модифицированного режима химиотерапии CapOX) с последующей гастрэктомией D2 и адьювантной химиотерапией. Больным второй (контрольной) группы будут выполнены гастрэктомия D2 и адьювантная химиотерапия.

Две основные цели исследования состоят в оценке непосредственной эффективности неoadьювантной химиолучевой терапии – по критерию степени терапевтического патоморфоза (1) и безопасности – по критерию частоты и степени выраженности послеоперационных осложнений и летальности (2). Дополнительные цели исследования заключаются в изучении: точности дооперационного стадирования рака желудка; профиля безопасности (токсичности) неoadьювантной химиолучевой терапии по шкале NCIC-CTC; степени клинической регрессии первичной опухоли и регионарных лимфогенных метастазов по данным СКТ; динамики ряда иммуногистохимических и молекулярно-биологических показателей на различных этапах лечения; результатов лечения по критерию частоты и времени развития рецидивов и метастазов; 1-, 2- и 3-летней выживаемости.

Центральная рандомизация будет проводиться до начала лечения. Исследование начинается в январе 2016 г., и в течение двух лет планируется включение 80 больных с равным распределением между группами. В каждом из участвующих учреждений будет включено в исследование не менее 20 и не более 40 больных.

Критерии включения/исключения, предоперационное стадирование

Основные критерии включения больных в исследование:

- первичный, морфологически подтвержденный рак желудка $cT_{2-4}N_{1-3}$, $cT_{3-4}N_{0-3}$; M_0 (UICC 7 издание, 2009);
- отсутствие распространения опухоли на пищевод и двенадцатиперстную кишку;

- возраст больных от 18 до 75 лет;
- статус активности по ECOG ВОЗ 0–2;
- адекватные показатели кроветворения, функции почек и печени (лейкоциты $>4 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин $>100 \text{ г/л}$, тромбоциты $>150 \times 10^9/\text{л}$, клиренс креатинина $>50 \text{ мл/мин}$; общий билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза не более чем в 1,5 раза выше ВГН);
- отсутствие активных инфекционных, психических заболеваний, выраженных аллергических состояний, а также другой патологии, которая может помешать проведению предусмотренных протоколом лечебных и диагностических мероприятий.
- перед включением в исследование больные должны подписать информированное согласие.

Критерии исключения больных из исследования:

- наличие отдаленных метастазов по данным клинического обследования, включая лапароскопию (в том числе Су+ по данным цитологического исследования лаважа брюшной полости);
- опухолевые осложнения, препятствующие проведению неоадьювантной терапии;
- наличие вторых, синхронных и метасинхронных, злокачественных опухолей;
- гиперчувствительность к препаратам платины, капецитабину, фторурацилу или их компонентам;
- нежелание больного продолжать участие в исследовании.

Исследования в фазе скрининга включают в себя: общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ и ЭхоКГ, ФГС с биопсией, СКТ органов брюшной и грудной полостей, опухолевые маркеры (СЕА, СА125, СА19-9), лапароскопию; консультации специалистов и другие исследования – по показаниям.

Неоадьювантная химиолучевая терапия

Лучевая терапия проводится в РОД 2 Гр до СОД 46 Гр, 5 раз в неделю. Облучение осуществляется высокоэнергетическими фотонами на линейном ускорителе электронов. Применяется конформное облучение. Продолжительность курса облучения с учетом выходных дней – 31 день. Предлучевая подготовка проводится путем сканирования пациента на СКТ с применением фиксирующих устройств (вакуумный матрас, подголовник, держатель для рук). Перед исследованием пациент выпивает 1 стакан воды, наносится предварительная метка на теле больного; далее по компьютерной сети результат исследования передается на планирующую систему или проводится запись данных на диск, с последующим переносом их в планирующую систему. При проведении каждого сеанса лучевой терапии больному необходимо перед укладкой на аппарате выпивать небольшой объем жидкости (не более одного стакана), чтобы были соблюдены

условия разметки полей облучения на СКТ. Клинический объем облучения (CTV) включает весь желудок, лимфатические коллекторы – перигастральные и в области чревного ствола и его ветвей (1–13 группы); планируемый объем облучения (PTV) превышает клинический на 1 см.

Химиотерапия проводится по следующей схеме: капецитабин в дозе 1850 мг/м^2 per os за два приема с интервалом 12 ч в течение всего курса лучевой терапии, включая выходные дни. Первый прием препарата – за 1 ч до каждого сеанса облучения. Оксалиплатин в дозе 85 мг/м^2 вводится внутривенно капельно один раз в три недели (1-й и 21-й дни).

Клиническая оценка эффекта.

Оперативное вмешательство

Интервал от окончания химиолучевой терапии до операции составляет 4–6 нед, в зависимости от наличия и степени выраженности токсических реакций. Повторно проводится обследование, включающее СКТ органов брюшной и грудной полостей, которое является основным исследованием в оценке ответа опухоли на неоадьювантную терапию. Степень клинической регрессии будет определена как полная, частичная, стабилизация либо прогрессирование опухоли. В итоге выставляется клиническая стадия после неоадьювантной терапии уcTNM.

Выбор объема оперативного вмешательства (гастрэктомия, дистальная субтотальная резекция желудка, проксимальная субтотальная резекция желудка) будет осуществляться в зависимости от локализации, размеров и морфологического строения опухоли. Вопрос о выполнении комбинированной операции будет решаться после операционной ревизии. Основной целью операции является выполнение R₀ резекции. При необходимости будет выполнено срочное морфологическое исследование краев резекции, во всех случаях – цитологическое исследование мазков-отпечатков с серозы в месте прорастания опухолью стенки желудка и смывов с брюшины. Объем лимфодиссекции будет соответствовать D2. Спленэктомия будет выполняться при врастании опухоли в ткань селезенки, а также убедительных данных о наличии метастатического поражения лимфатических узлов ворот селезенки; в остальных случаях – на усмотрение оперирующего хирурга. Метод восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта будет выбран оперирующим хирургом.

Морфологическое исследование

Удаленный препарат отправляется в отделение патологической анатомии, где врач-патологоанатом совместно с хирургом производят вырезку. Лимфатических узлов, которые должны быть выделены из препарата и исследованы, должно быть минимум 16. Макроскопическое описание должно

содержать: размеры, локализацию, форму роста опухоли, расстояние до краев резекции, распространение на окружающие органы и ткани, количество лимфатических узлов в каждом из бассейнов в соответствии с Японской классификацией. Микроскопическое описание содержит: гистологический тип по классификации ВОЗ и Laugen, степень дифференцировки, глубину опухолевой инвазии, количество метастатически пораженных лимфатических узлов в каждом из бассейнов, наличие опухолевых эмболов в артериях, венах, лимфатических сосудах, наличие периневрального и интраневрального роста, наличие опухоли в дистальном и проксимальном краях резекции. В итоге выставляется патологоанатомическая стадия после неоадьювантной терапии и операции – урTNM. Степень терапевтического патоморфоза оценивается по шкале Becker [7].

Дополнительные исследования

Полученные в процессе данного исследования образцы опухолевой ткани будут использованы для проведения трансляционных исследований, направленных на поиск предиктивных и прогностических биомаркеров.

Адьювантная химиотерапия

Адьювантная химиотерапия будет проводиться по следующим схемам (на выбор исследователя):
– CAPOX: капецитабин 2000 мг/м², 1–14-й дни; оксалиплатин 130 мг/м², 1-й день; 15–21-й дни – перерыв в лечении. Курс повторяется каждые 3 нед;

– FOLFOX: оксалиплатин 85 мг/м², в 1-й день; лейковорин 400 мг/м² 2-часовая инфузия, в 1-й день; 5-фторурацил 400 мг/м² в/в струйно, в 1-й день, затем 5-фторурацил 2400 мг/м² 46-часовая непрерывная инфузия, в 1–3-й дни. Курс повторяется каждые 2 нед.

Планируется проведение 4 циклов в основной группе и 6 курсов – в контрольной. Сроки начала химиотерапии – не позднее 4–6-й нед после операции.

Токсичность и осложнения

Оценка токсичности неоадьювантной химиолучевой терапии и адьювантной химиотерапии будет проводиться с помощью шкалы токсичности NCI CTC, версия 3.0. Модификация доз лучевой и химиотерапии будет производиться в соответствии с утвержденными протоколом правилами. Течение послеоперационного периода будет оцениваться на основании анализа частоты и структуры послеоперационных осложнений, а также их степени тяжести по шкале Clavien – Dindo. Обо всех серьезных нежелательных явлениях необходимо поставить в известность главного исследователя в течение 24 ч.

Наблюдение

После завершения лечения больные будут наблюдаться в сроки 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 мес. Обследование включает физикальное обследование; УЗИ, ФГС, рентгенографию легких, опухолевые маркеры (CEA, CA125, CA19-9) – два раза в год или по показаниям. СКТ органов брюшной полости – один раз в год или по показаниям. Другие методы (рентгенологические, радионуклидные и т.д.) – по показаниям.

Статистика

Выживаемость будет рассчитана методом Kaplan – Meier. Общая и безрецидивная выживаемость рассчитываются от дня рандомизации. Для сравнения кривых выживаемости будет использован логарифмический ранговый критерий. Непрерывные данные будут сравниваться с помощью теста Mann – Whitney, точный тест Fisher's будет использован для сравнения категориальных данных, оценки зависимости между клиническими и лабораторными факторами и их связи со степенью терапевтического патоморфоза. Значение $p < 0,05$ будет считаться статистически значимым. Статистический анализ будет проведен с помощью программы SPSS, версия 20.0. Данные будут проанализированы по принципу «intention to treat».

Этика

Всем больным будет предоставлена подробная информация об исследовании. Рандомизация состоится после подписания больным информированного согласия. Исследование выполняется в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, оно одобрено этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба – Филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (протокол № 125 от 30 декабря 2015 г.), а также локальными этическими комитетами учреждений-соисполнителей.

Дискуссия

Выбирая дизайн и основные положения планируемого исследования, мы приняли во внимание накопленный мировой опыт по данной проблеме [6, 9, 11–13, 15, 17, 20, 21], а также собственные результаты [3–5]. Анализируемые исследования выполнялись в рамках I–II фаз и включали от 12 до 43 больных, медиана – 25 больных. Основным критерием включения был, как правило, рак желудка cT₂₋₄N₀₋₃M₀; лишь в единичных исследованиях были другие критерии включения, например только IIIb стадия – T_{4b}N₂ [11]. Все представленные исследования подтвердили высокий показатель завершенности неоадьювантной химиолучевой терапии – у 83–100 % (медиана – 95 %) больных она была проведена в полном объеме, что выгодно отличает ее от послеоперационной терапии. Как правило, изменения вносились в химиотерапевтический компонент (редукция дозы, отмена

препарата), не затрагивая лучевую терапию. В большинстве исследований последних лет применялась конформная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 45 Гр за 25 фракций, причем было продемонстрировано, что применение лучевой терапии с модуляцией интенсивности пучка не имеет по сравнению с ней преимуществ [9, 20]. Поэтому для настоящего исследования избрана 3D конформная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 46 Гр за 23 фракции. В качестве химиотерапевтического компонента, как правило, применялся 5-фторурацил в виде длительной инфузии, препараты платины, паклитаксел, а также препарат S-1 (в Японских исследованиях). В нашем исследовании будет применена модифицированная схема CapOX, хорошо зарекомендовавшая себя в ранее проведенных авторами исследованиях [4, 5]. Токсичность на фоне химиолучевой терапии, по данным большинства авторов, была вполне приемлемой (III степень – 17–56 %, IV степень – 0), преобладала гематологическая токсичность, что соответствует полученным нами ранее данным. Интервал до оперативного вмешательства обычно планировался 4–6 нед. В качестве хирургического компонента лечения наиболее часто применяли гастрэктомию D2. По данным всех авторов, применение химиолучевой терапии не приводило к росту числа осложнений и летальности, которые составили 11–30 % и 0–5 % соответственно. Все авторы отмечают высокий процент R_0 операций (77–95 %), однако сравнивают его с историческим контролем. Очевидно, что только рандомизированное исследование способно ответить на вопрос, действительно ли химиолучевая терапия приводит к увеличению числа R_0 операций.

Одной из основных задач всех исследований было изучение терапевтического патоморфоза. Именно частота полной морфологической регрессии рассматривается в качестве основного критерия непосредственной эффективности неoadъювантной терапии. Как правило, применяли шкалу Becker [7], согласно которой 1a соответствует отсутствию опухоли в препарате, а 1b – наличию менее 10 % жизнеспособных опухолевых клеток. Полная морфологическая регрессия была зарегистрирована в 5–26 % случаев (медиана – 14 %), а в сумме количество случаев 1a и 1b, т.е. так называемых респондентов, составило 27–40 %. Значения выживаемости в несравнительных исследованиях не являются показательными, однако авторами были продемонстрированы достаточно высокие показатели 1- и 3-летней выживаемости – 72–80 % и 58–59 % соответственно.

Считаем необходимым остановиться еще на двух работах. Одним из основных недостатков неoadъювантной терапии, вызывающих наибольшую критику, является отсрочка выполнения основного

метода лечения – оперативного вмешательства. В связи с этим обоснован вопрос – не приводит ли это к ухудшению результатов лечения, особенно в тех случаях, когда опухоль не отвечает на проводимую терапию? S. Blank et al. (2013) [8] опубликовали отдаленные результаты лечения 607 пациентов, из них 111 больных раком пищевода, 293 – кардиоэзофагеальной зоны, РЖ – 203. Все случаи клинически были расценены как $T_{4a/b}$ или N+. Неоадъювантная терапия была проведена 281 больному, в том числе химиотерапия – 190, химиолучевая терапия – 91, хирургическое лечение – 326 пациентам. «Респонденты», т.е. те случаи, когда в препарате наблюдали <10 % резидуальной опухоли, составили 29 % (76 больных). В этих случаях был отмечен достоверно более высокий процент R_0 операций ($p < 0,001$) при равных показателях послеоперационной летальности. Медиана выживаемости у «респондентов» составила 43,5 мес; у «нереспондентов» – 24,3 мес; при хирургическом лечении – 20,8 мес. Таким образом, авторы продемонстрировали достоверное увеличение показателя выживаемости у «респондентов» (при раке желудка $p = 0,017$) и равные показатели выживаемости у «нереспондентов» и при хирургическом лечении.

Осенью 2015 г. были опубликованы отдаленные результаты многоцентрового рандомизированного исследования CROSS, в котором изучалась эффективность неoadъювантной химиолучевой терапии (СОД 42,4 Гр за 23 фракции на фоне еженедельного введения карбоплатина и паклитаксела) [19]. Было включено 368 больных раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны. При медиане наблюдения 84 мес медиана общей выживаемости была статистически достоверно выше при комбинированном лечении – 48,6 и 24,0 мес, в том числе когда опухоль имела строение аденокарциномы, – 43,2 и 27,1 мес соответственно. Те же статистически значимые различия сохранялись для безрецидивной выживаемости – 37,7 и 16,2 мес; 29,9 и 17,7 мес соответственно. Авторы заключили, что у больных раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны неoadъювантная химиолучевая терапия достоверно улучшает отдаленные результаты лечения и должна рассматриваться как стандартный метод лечения.

Таким образом, в данном многоцентровом рандомизированном исследовании мы поставили своей целью показать воспроизводимость полученных в МРНЦ и ряде зарубежных Центров результатов, т.е. безопасности (по критериям токсичности и количеству послеоперационных осложнений) и эффективности (по критерию терапевтического патоморфоза) неoadъювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Тузилов С.А., Пак А.В., Волков М.Ю., Савельев И.Н., Фролова И.Г. Результаты комбинированных операций при местно распространенном раке желудка // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013. № 2. С. 12–15.
2. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. 250 с.
3. Лушиков Е.Ф., Абросимов А.Ю., Бердов Б.А., Неборак Ю.Т., Скоропад В.Ю. Патоморфоз рака желудка при неoadъювантной пролонгированной химиолучевой терапии с последующей гастрэктомией D2 // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 5. С. 18–23.
4. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Евдокимов Л.В., Неборак Ю.Т. Комбинированное лечение больных раком желудка (пролонгированная неoadъювантная химиолучевая терапия + гастрэктомия D2): непосредственные результаты 2 фазы клинического исследования // Онкохирургия. 2012. № 3. С. 10–16.
5. Слугарев В.В., Гамаюнов С.В., Денисенко А.Н., Пахомов С.Р., Артюфеева А.А. Непосредственные результаты комбинированного лечения рака желудка с предоперационной лучевой терапией на фоне радиомодификации капецитабином // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 1. С. 5–10.
6. Ajani J.A., Winter K., Okawara G.S., Donohue J.H., Pisters P.W., Crane C.H., Gresskovich J.F., Anne P.R., Bradley J.D., Willett C., Rich T.A. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24 (24). P. 3953–3958.
7. Becker K., Mueller J.D., Schulmacher C., Ott K., Fink U., Busch R., Böttcher K., Siewert J.R., Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy // Cancer. 2003. Vol. 98 (7). P.1521–1530.
8. Blank S., Stange A., Sasic L., Roth W., Grenacher L., Sterzing F., Burian M., Jäger D., Büchler M., Ott K. Preoperative therapy of esophago-gastric cancer: the problem of nonresponding patients // Langenbecks Arch. Surg. 2013. Vol. 398 (2). P. 211–220. doi: 10.1007/s00423-012-1034-5
9. Chakravarty T., Crane C.H., Ajani J.A., Mansfield P.F., Briere T.M., Beddar A.S., Mok H., Reed V.K., Krishnan S., Delclos M.E., Das P. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012. Vol. 83 (2). P. 581–586. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.035.
10. Cho H., Nakamura J., Asaumi Y., Yabusaki H., Sakon M., Takasu N., Kobayashi T., Aoki T., Shiraiishi O., Kishimoto H., Nunobe S., Yanagisawa S., Suda T., Ueshima S., Matono S., Maruyama H., Tatsumi M., Seya T., Tanizawa Y., Yoshikawa T. Long-term survival outcomes of advanced gastric cancer patients who achieved a pathological complete response with neoadjuvant chemotherapy: a systematic review of the literature // Ann. Surg. Oncol. 2015. Vol. 22 (3). P.787–792. doi: 10.1245/s10434-014-4084-9.
11. Inoue T., Yachida S., Usuki H., Kimura T., Hagiike M., Okano K., Suzuki Y. Pilot feasibility study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 in patients with locally advanced gastric cancer featuring adjacent tissue invasion or JGCA bulky N2 lymph node metastases // Ann. Surg. Oncol. 2012. Vol. 19 (9). P. 2937–2945. doi: 10.1245/s10434-012-2332-4.
12. Klautke G., Foitzik T., Ludwig K., Ketterer P., Klar E., Fietkau R. Neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced gastric carcinoma // Strahlenther. Oncol. 2004. Vol. 180 (11). P. 695–700.
13. Lee D.J., Sohn T.S., Lim do H., Ahn H.K., Park S.H., Lee J., Park J.O., Park Y.S., Lim H.Y., Choi D.I., Kim K.M., Choi M.G., Noh J.H., Bae J.M., Kim S., Min B.H., Kang W.K. Phase I study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 and oxaliplatin in patients with locally advanced gastric cancer // Cancer Chemother. Pharmacol. 2012. Vol. 69 (5). P. 1333–1338. doi: 10.1007/s00280-012-1836-8.
14. Lee J., Lim do H., Kim S., Park S.H., Park J.O., Park Y.S., Lim H.Y., Choi M.G., Sohn T.S., Noh J.H., Bae J.M., Ahn Y.C., Sohn I., Jung S.H., Park C.K., Kim K.M., Kang W.K. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30 (3). P. 268–273. doi: 10.1200/JCO.2011.39.1953
15. Lowy A.M., Feig B.W., Janjan N., Rich T.A., Pisters P.W., Ajani J.A., Mansfield P.F. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer // Ann. Surg. Oncol. 2001. Vol. 8 (6). P. 519–524.
16. Noh S.H., Park Y.K., Yang H.K., Chung H.C., Chung I.G., Kim S.W., Kim H.H., Choi J.H., Kim H.K., Wansik Y., Lee J.I., Shin D.B., Ji J., CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15 (12). P. 1389–1396. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5.
17. Roth A.D., Allal A.S., Brindler M.A., de Peyer R., Mermilod B., Morel P., Huber O. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: a phase 1-2 study // Ann. Oncol. 2003. Vol. 14 (1). P. 110–115.
18. Sasako M., Sakuramoto S., Katai H., Kinoshita T., Furukawa H., Yamaguchi T., Nashimoto A., Fujii M., Nakajima T., Ohashi Y. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29 (33). P. 4387–4393. doi: 10.1200/JCO.2011.36.5908.
19. Shapiro J., van Lanschot J.J., Hulshof M.C., van Hagen P., van Berge Henegouwen M.I., Wijnhoven B.P., van Laarhoven H.W., Nieuwenhuijzen G.A., Hospers G.A., Bonenkamp J.J., Cuesta M.A., Blaisse R.J., Busch O.R., Ten Kate F.J., Creemers G.J., Punt C.J., Plukker J.T., Verheul H.M., Bilgen E.J., van Dekken H., van der Sangen M.J., Rozema T., Biermann K., Beukema J.C., Piet A.H., van Rij C.M., Reinders J.G., Tilanus H.W., Steyerberg E.W., van der Gaast A.; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16 (9). P. 1090–1098. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.
20. Trip A.K., Poppema B.J., van Berge Henegouwen M.I., Siemerink E., Beukema J.C., Verheij M., Plukker J.T., Richel D.J., Hulshof M.C., van Sandick J.W., Cats A., Jansen E.P., Hospers G.A. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and efficacy study // Radiother. Oncol. 2014. Vol. 112 (2). P. 284–288. doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.003.
21. Wydmański J., Suwinski R., Poltorak S., Maka B., Miszczyk L., Wolny E., Bielaczyc G., Zajusz A. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study // Radiother. Oncol. 2007. Vol. 82 (2). P. 132–136.

Поступила 11.01.16.

Принята в печать 15.02.16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скоропад Виталий Юрьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 2283-1111.

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.

Гамаюнов Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии, Республиканский клинический онкологический диспансер, Республика Чувашия (г. Чебоксары, Российская Федерация). E-mail: gamajnovs@mail.ru. SPIN-код: 9828-9522.

Агабабян Татев Артаковна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения компьютерной томографии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: tatevik.05@mail.ru. SPIN-код: 5752-3393.

Волков Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, врач-хирург торако-абдоминального отделения, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: dok75@sibmail.com. SPIN-код: 8052-9941.

Глушченко Светлана Алексеевна, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом отделения патоморфологии опухолей, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: GlushchnkoSA0204@mail.ru. SPIN-код: 2380-3406.

Евдокимов Леонид Валерьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: lyevdokimov@mail.ru. SPIN-код: 2121-6722.

Корчагина Ксения Сергеевна, врач-патологоанатом, Республиканский клинический онкологический диспансер, Республика Чувашия (г. Чебоксары, Российская Федерация). E-mail: rkod@med.cap.ru. SPIN-код: 8978-0619.

Мозеров Сергей Алексеевич, доктор медицинских наук, заведующий клинко-морфологическим отделом, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: mozerov@list.ru. SPIN-код: 1604-0795.

Михайлова Анастасия Юрьевна, врач-рентгенолог, Республиканский клинический онкологический диспансер, Республика Чувашия (г. Чебоксары, Российская Федерация). E-mail: rkod@med.cap.ru.

Попова Наталья Олеговна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: popovan@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 7672-1029.

Рухадзе Георгий Отарович, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: rgo77@yandex.ru. SPIN-код: 3539-4184.

Самцов Евгений Николаевич, доктор медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевых методов диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 3136-7543.

Сафонова Марина Анатольевна, врач-рентгенолог, заведующая отделением, Республиканский клинический онкологический диспансер, Республика Чувашия (г. Чебоксары, Российская Федерация). E-mail: safman@yandex.ru.

Свеклова Аида Алиевна, врач-радиолог, заведующая отделением, Республиканский клинический онкологический диспансер, Республика Чувашия (г. Чебоксары, Российская Федерация). E-mail: safman@yandex.ru.

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.

Титова Людмила Николаевна, врач-радиолог, отделение дистанционной лучевой терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация).

Якушина Зоя Кондратьевна, ведущий программист отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: zoyav@mrrc.obninsk.ru.

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

PLANNING PHASE 2 MULTICENTER RANDOMIZED TRIAL OF NEOADJUVANT CHEMO-RADIOTHERAPY FOLLOWED BY D2 GASTRECTOMY AND ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

V.Yu. Skoropad¹, S.G. Afanasyev², S.V. Gamayunov³, T.A. Agababyan¹, M.Yu. Volkov², S.A. Glushchenko², L.V. Evdokimov¹, K.S. Korchagina³, S.A. Mozerov¹, O.A. Mikhaylova³, N.O. Popova², G.O. Rukhadze¹, E.N. Samtsov², M.A. Safonova³, A.A. Sveklova³, Zh.A. Startseva², L.N. Titova¹, Z.K. Yakushina¹

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Kaluga region¹

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk²

Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Chuvashia, Cheboksary³
4, Korolev Street, 249031-Obninsk, Kaluga region, Russia. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru¹

Abstract

Introduction. The prognosis for surgical treatment of locally advanced gastric cancer remains disappointing. Neoadjuvant chemo-radiation therapy is relatively new and the least researched method of treatment, it is attracting more and more attention, mainly abroad in recent years. The aims of neoadjuvant therapy is the earliest start of systemic therapy, damage of the primary tumor and regional metastases, an increase in the percentage of radical operations, improving treatment outcome. **Material and methods.** The planning study is a multicenter, randomized clinical phase II trial. Patients of the first (experimental) group will be treated as follows: neoadjuvant chemo-radiotherapy (total tumor dose of 46 Gy in 23 fractions with the concurrent modified CapOX scheme) followed by D2 gastrectomy and adjuvant chemotherapy. Patients of the second (control) group will be treated with D2 gastrectomy and adjuvant chemotherapy. Adjuvant chemotherapy will be carried out under the following schemes (optional for the researchers): CapOX or FOLFOX. Toxicity evaluation of neoadjuvant chemo-radiotherapy and adjuvant chemotherapy will be conducted with NCI CTC Toxicity Scale Version 3.0. The main objectives of the trial are to assess the safety and immediate effectiveness of neoadjuvant chemo-radiotherapy according to the criteria of the frequency and severity of postoperative complications and mortality, and tumor response. We are planning to include 80 patients with morphologically confirmed gastric cancer $cT_{2-4}N_{1-3}$, $cT_{3-4}N_{0-3}$; M_0 . The proposed trial will be carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration, it has been approved by local ethic committees of the participated institutions. **Results.** As a result of this multicenter randomized trial it is planned to show the reproducibility of obtained in MRRC and a number of foreign centers results – that is, the safety and high immediate effectiveness of neoadjuvant chemo-radiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. **Conclusion.** If we reach the goals of the planning trial, the results would allow to reasonably recommend the start of large international phase III trials for the final evaluation of the proposed neoadjuvant treatment as a standard one in patients with locally advanced gastric cancer.

Key words: gastric cancer, neoadjuvant chemo-radiotherapy, D2 gastrectomy, adjuvant chemotherapy, multicenter randomized trial.

REFERENCES

1. Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Tuzikov S.A., Pak A.V., Volkov M.Yu., Savel'ev I.N., Frolova I.G. Results of combined operations for locally advanced gastric cancer // *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2013. № 2. P. 12–15. [in Russian]
2. *Malignancies in Russia in 2014 (morbidity and mortality)* / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2016. 250 p. [in Russian]
3. Lushnikov E.F., Abrosimov A.Yu., Berdov B.A., Neborak Yu.T., Skoropad V.Yu. Pathological response of gastric cancer to neoadjuvant-prolonged chemoradiotherapy followed by D2 gastrectomy // *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2011. № 5. P. 18–23. [in Russian]
4. Skoropad V.Yu., Berdov B.A., Evdokimov L.V., Neborak Yu.T. Combined modality treatment in patients with gastric cancer (prolonged neoadjuvant chemoradiotherapy + D2 gastrectomy): short-term outcomes in clinical study Phase II // *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2012. № 3. P. 10–16. [in Russian]
5. Slugarev V.V., Gamayunov S.V., Denisenko A.N., Pakhomov S.R., Artifeksova A.A. Short term results of gastric cancer treatment using preoperative radiation therapy with radiomodification by capecitabine // *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 1. P. 5–10.
6. Ajani J.A., Winter K., Okawara G.S., Donohue J.H., Pisters P.W., Crane C.H., Gresskovich J.F., Anne P.R., Bradley J.D., Willett C., Rich T.A. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (24). P. 3953–3958.
7. Becker K., Mueller J.D., Schulmacher C., Ott K., Fink U., Busch R., Böttcher K., Siewert J.R., Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy // *Cancer*. 2003. Vol. 98 (7). P. 1521–1530.
8. Blank S., Stange A., Sasic L., Roth W., Grenacher L., Stierzing F., Burian M., Jäger D., Büchler M., Ott K. Preoperative therapy of esophago-gastric cancer: the problem of nonresponding patients // *Langenbecks Arch. Surg.* 2013. Vol. 398 (2). P. 211–220. doi: 10.1007/s00423-012-1034-5
9. Chakravarty T., Crane C.H., Ajani J.A., Mansfield P.F., Briere T.M., Beddar A.S., Mok H., Reed V.K., Krishnan S., Delclos M.E., Das P. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 83 (2). P. 581–586. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.035
10. Cho H., Nakamura J., Asaumi Y., Yabusaki H., Sakon M., Takasu N., Kobayashi T., Aoki T., Shiraishi O., Kishimoto H., Nunobe S., Yanagisawa S., Suda T., Ueshima S., Matono S., Maruyama H., Tatsumi M., Seya T., Tanizawa Y., Yoshikawa T. Long-term survival outcomes of advanced gastric cancer patients who achieved a pathological complete response with neoadjuvant chemotherapy: a systematic review of the literature // *Ann. Surg. Oncol.* 2015. Vol. 22 (3). P. 787–792. doi: 10.1245/s10434-014-4084-9
11. Inoue T., Yachida S., Usuki H., Kimura T., Hagihike M., Okano K., Suzuki Y. Pilot feasibility study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 in patients with locally advanced gastric cancer featuring adjacent tissue invasion or JGCA bulky N2 lymph node metastases // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 19 (9). P. 2937–2945. doi: 10.1245/s10434-012-2332-4
12. Klautke G., Foitzik T., Ludwig K., Ketterer P., Klar E., Fietkau R. Neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced gastric carcinoma // *Strahlenther. Onkol.* 2004. Vol. 180 (11). P. 695–700.
13. Lee D.J., Sohn T.S., Lim H.Y., Choi D.I., Kim K.M., Choi M.G., Noh J.H., Bae J.M., Kim S., Min B.H., Kang W.K. Phase I study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 and oxaliplatin in patients with locally advanced gastric cancer // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012. Vol. 69 (5). P. 1333–1338. doi: 10.1007/s00280-012-1836-8
14. Lee J., Lim H.Y., Kim S., Park S.H., Park J.O., Park Y.S., Lim H.Y., Choi M.G., Sohn T.S., Noh J.H., Bae J.M., Ahn Y.C., Sohn I., Jung S.H., Park C.K., Kim K.M., Kang W.K. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (3). P. 268–273. doi: 10.1200/JCO.2011.39.1953
15. Lowy A.M., Feig B.W., Janjan N., Rich T.A., Pisters P.W., Ajani J.A., Mansfield P.F. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2001. Vol. 8 (6). P. 519–524.
16. Noh J.H., Park Y.K., Yang H.K., Chung H.C., Chung I.G., Kim S.W., Kim H.H., Choi J.H., Kim H.K., Wansik Y., Lee J.I., Shin D.B., Ji J., CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15 (12). P. 1389–1396. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5
17. Roth A.D., Allal A.S., Bründler M.A., de Peyer R., Mermilod B., Morel P., Huber O. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: a phase 1-2 study // *Ann. Oncol.* 2003. Vol. 14 (1). P. 110–115.
18. Sasako M., Sakuramoto S., Katai H., Kinoshita T., Furukawa H., Yamaguchi T., Nashimoto A., Fujii M., Nakajima T., Ohashi Y. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29 (33). P. 4387–4393. doi: 10.1200/JCO.2011.36.5908
19. Shapiro J., van Lanschot J.J., Hulshof M.C., van Hagen P., van Berge Henegouwen M.L., Wijnhoven B.P., van Laarhoven H.W., Nieuwenhuijzen G.A., Hossers G.A., Bonenkamp J.J., Cuesta M.A., Blaisse R.J.,

Busch O.R., Ten Kate F.J., Creemers G.J., Punt C.J., Plukker J.T., Verheul H.M., Bilgen E.J., van Dekken H., van der Sangen M.J., Rozema T., Biermann K., Beukema J.C., Piet A.H., van Rij C.M., Reinders J.G., Tilanus H.W., Steyerberg E.W., van der Gaast A.; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16 (9). P. 1090–1098. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.

20. Trip A.K., Poppema B.J., van Berge Henegouwen M.I., Siemerink E., Beukema J.C., Verheij M., Plukker J.T., Richel D.J., Hulshof M.C., van

Sandick J.W., Cats A., Jansen E.P., Hospers G.A. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and efficacy study // *Radiother. Oncol.* 2014. Vol. 112 (2). P. 284–288. doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.003.

21. Wydmański J., Surwinski R., Poltorak S., Maka B., Miszczyk L., Wolny E., Bielaczyc G., Zajusz A. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study // *Radiother. Oncol.* 2007. Vol. 82 (2). P. 132–136.

Received 11.01.16.
Accepted 15.02.16.

ABOUT THE AUTHORS

Skoropad Vitaliy Yu., MD, PSc, Leading Researcher, Department of Radiation and Surgical Treatment of Diseases of the Abdominal Region, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 2283-1111.

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

Gamayunov Sergey V., MD, PhD, Deputy of Chief Physician for Surgery, Republican Clinical Oncology Center, Republic of Chuvashia (Cheboksary, Russia). E-mail: gamajnovs@mail.ru. SPIN-code: 9828-9522.

Agababyan Tatev A., MD, PhD, Senior Research, Department of Computed Tomography, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: tatevik.05@mail.ru. SPIN-code: 5752-3393.

Volkov Maxim Yu., MD, PhD, Surgeon, Thoracic and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: dok75@sibmail.com. SPIN-code: 8052-9941.

Glushchenko Svetlana A., MD, PhD, Pathologist, Department of Pathomorphology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: GlushchnkoSA0204@mail.ru. SPIN-code: 2380-3406.

Evdokimov Leonid V., MD, PhD, Senior Research, Department of Radiation and Surgical Treatment of Diseases of the Abdominal Region, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: lyevdokimov@mail.ru. SPIN-code: 2121-6722.

Korchagina Ksenya S., Pathologist, Republican Clinical Oncology Center, Republic of Chuvashia (Cheboksary, Russia). E-mail: rkod@med.cap.ru. SPIN-code: 8978-0619.

Mozerov Sergey A., MD, PSc, Head of Clinico-Morphology Department, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: mozerov@list.ru. SPIN-code: 1604-0795.

Mikhailova Anastasya Yu., Radiologist, Republican Clinical Oncology Center, Republic of Chuvashia (Cheboksary, Russia). E-mail: rkod@med.cap.ru.

Popova Natalya O., MD, PhD, Senior Research, Department of Chemotherapy, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: popovan@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 7672-1029.

Rukhadze George O., Research, Department of Radiation and Surgical Treatment of Diseases of the Abdominal Region, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: rgo77@yandex.ru. SPIN-code: 3539-4184.

Samtsov Evgeniy N., MD, PSc, Radiologist, Department of Ray Diagnostic Methods, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 3136-7543.

Saphonova Marina A., Radiologist, Head of the Department, Republican Clinical Oncology Center, Republic of Chuvashia (Cheboksary, Russia). E-mail: safman@yandex.ru.

Sveklava Aida A., Head of the Radiology Department, Republican Clinical Oncology Center, Republic of Chuvashia (Cheboksary, Russia). E-mail: safman@yandex.ru.

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

Titova Ludmila N., Radiologist, Department of Radiation Therapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation).

Yakushina Zoya K., lead coder, Department of Radiation and Surgical Treatment of Diseases of the Abdominal Region, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: zoyav@mrrc.obninsk.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХОНДРОСАРКОМой КОСТЕЙ ТАЗА

В.А. Державин¹, А.В. Бухаров¹, В.Ю. Карпенко¹,
А.В. Ядрина², М.С. Андреев²

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал
федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследова-
тельский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва¹

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, г. Москва²

125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, 3, e-mail: Anna_16.06@mail.ru¹

Аннотация

Цель исследования – оценить эффективность хирургического и комбинированного лечения больных хондросаркомой костей таза. **Материал и методы.** В исследование включено 52 больных с хондросаркомой костей таза. У 42 (81 %) пациентов была высокодифференцированная, у 10 (19 %) – низкодифференцированная хондросаркома. Калечащие операции в объеме межподвздошно-брюшного вычленения выполнены у 16 (30 %) пациентов, органосохраняющее лечение – у 36 (70 %) больных, из них у 22 (61 %) – реконструктивные операции. Период наблюдения составил 45 мес (8–118 мес). **Результаты.** Край резекции оценен как положительный у 8 (15 %) пациентов. Послеоперационные осложнения отмечены у 13 (25 %) больных. У 14 (27 %) пациентов, которым выполнялись резекции без реконструкции, среднее значение по шкале MSTS составило 92 % (62–100%). В группе из 22 (61 %) больных, которым выполнены реконструктивные операции с использованием металлоимплантов, функциональный результат, в среднем, равнялся 67 % (40–95 %). У 16 (30 %) после межподвздошно-брюшного вычленения – 45 % (25–68 %). Прогрессирование заболевания наблюдалось у 16 (31 %) больных. Общая 5-летняя выживаемость составила 75 %, безрецидивная 5-летняя выживаемость – 60 %. **Заключение.** Полученные онкологические и функциональные результаты коррелируют с данными литературы и свидетельствуют о перспективности дальнейшего развития органосохраняющее хирургического лечения больных с опухолевой патологией костей таза.

Ключевые слова: хондросаркома костей таза, хирургическое и комбинированное лечение, удаленные и функциональные результаты.

Хондросаркома – одна из распространенных первичных злокачественных опухолей костей человека, которая составляет до 20 % новообразований скелета [12, 25, 27]. Наиболее часто хондросаркома локализуется в костях тазового кольца и преобладает среди опухолей этой анатомической области [13, 29]. Характерной особенностью хондросаркомы этой локализации является медленный экспансивный рост в полость малого таза, в связи с чем заболевание может протекать бессимптомно длительное время. Клинические проявления возникают при выраженном местном распространении опухоли и ее воздействии на сосудисто-нервные структуры малого таза, тазобедренный сустав, мочевого пузыря или прямую кишку.

Радикальное удаление опухоли является основным методом лечения больных с локализованной, резектабельной хондросаркомой любой локализации из-за низкой чувствительности ее клеток к лучевому и лекарственному воздействию [4, 12, 18]. Поздняя диагностика, значительная протяженность поражения, близкое расположение магистральных

сосудисто-нервных и других структур малого таза определяют сложность выполнения органосохраняющего хирургического лечения этой категории больных [2, 21]. В литературе результаты лечения больных с хондросаркомой костей таза (ХКТ) представлены в небольшом числе публикаций [7, 20, 28]. По мнению некоторых авторов, ХКТ характеризуется более неблагоприятным прогнозом по сравнению с опухолями, локализующимися в длинных костях [4, 20], однако существует и противоположная точка зрения о низкой значимости степени дифференцировки опухоли и местной распространенности поражения на безрецидивную и общую выживаемость пациентов с данной патологией [17, 23, 26]. В настоящее время не сформулированы универсальные подходы хирургического лечения этих больных и показания для выполнения реконструкции тазового кольца после резекции из-за большого количества используемых методик, значительного количества осложнений и неоднозначных функциональных и онкологических результатов [1, 10, 11, 15, 24, 31].

Таблица 1

Варианты выполненных реконструктивных операций

Вариант реконструкции	Количество больных
Параацетабулярные резекции с модульным эндопротезированием вертлужной впадины и тазобедренного сустава	8 (37 %)
Илеосакральные резекции с реконструкцией титановыми направляющими и полиаксиальными винтами	6 (27 %)
Илеосакральные резекции с металлостеосинтезом спицами и костным цементом	3 (13,5 %)
Параацетабулярные резекции с реконструкцией эндопротезом и биосинтетической манжетой	2 (9 %)
Парциальные параацетабулярные резекции с реконструкцией биосинтетической манжетой	2 (9 %)
Илеосакральная резекция с реконструкцией костным цементом	1 (4,5 %)
ВСЕГО	22 (100 %)

Цель исследования – оценить эффективность хирургического и комбинированного лечения больных хондросаркомой костей таза.

Материал и методы

В период с 2006 по 2015 г. в отделении онкологической ортопедии МНИОИ им. П.А. Герцена хирургическое лечение по поводу хондросаркомы костей таза было выполнено 52 пациентам, из них мужчин – 30 (58 %), женщин – 22 (42 %). Средний возраст составил 46 лет (19–73 года). Распределение больных в зависимости от морфологического строения: высокодифференцированная хондросар-

кома – у 42 (81 %), низкодифференцированная – у 10 (19 %) пациентов.

Клиническая стадия установлена как IIb – у 25 (48 %) больных, Ib – у 21 (40 %), по одному пациенту было с IVa и IVb стадиями. У 4 больных был рецидив опухоли после хирургического лечения в других клиниках. Во всех случаях диагноз подтвержден морфологически – при помощи трепан-биопсии у 38 (73 %) и открытой биопсии у 14 (27 %) пациентов. Калечащие операции в объеме межподвздошно-брюшного вычленения выполнены у 16 (30 %), органосохраняющее лечение – у 36 (70 %) больных (табл. 1). Из них у 22 (61 %) были проведены реконструктивные операции (рис. 1). Типы выполненных резекций по классификации Enneking [9] представлены в табл. 2.

На этапе предоперационного планирования всем больным выполнялось комплексное инструментальное обследование: КТ костей таза и легких; УЗИ органов брюшной полости, печени, регионарных зон; скintiграфия костей. При необходимости назначалась МРТ зоны поражения. Пациентам с низкодифференцированной хондросаркомой проводилось индукционное и консолидирующее системное лекарственное лечение. Больному с IVa стадией была проведена адъювантная химиотерапия. Пациенту с IVb стадией первым этапом было выполнено индукционное лекарственное лечение, вторым этапом выполнено хирургическое лечение первичного очага и единичных метастазов в легком.

Динамическое наблюдение осуществлялось через каждые 3 мес в течение последующих трех лет после операции, далее через каждые 6 мес сроком до 5 лет после лечения, в последующий период наблюдения – ежегодно. Функциональный результат оценивали по шкале Международного общества опухолей опорно-двигательного аппарата MSTS [8]. Анализ общей и безрецидивной 5-летней выживаемости осуществляли по методу Kaplan – Meier [16].

Результаты исследования

Хирургические результаты. Средняя продолжительность операции составила 3,2 ч (1–10 ч),

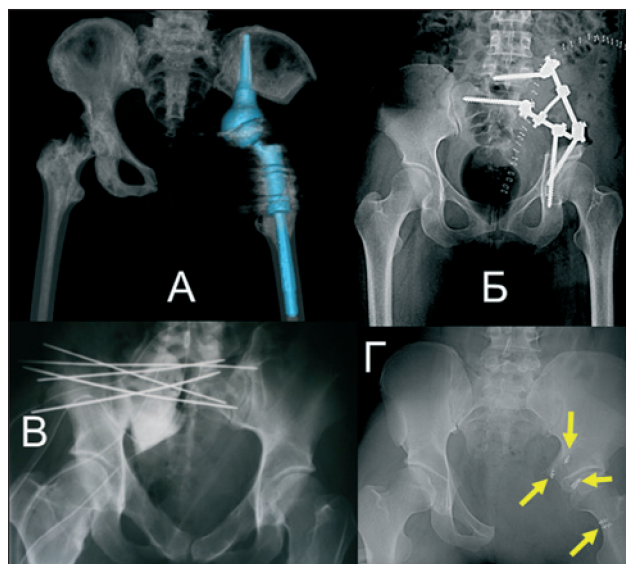


Рис. 1. Рентгенограммы больных после оперативного лечения по поводу хондросаркомы костей тазового кольца: А – 3D модель после параацетабулярной резекции с реконструкцией вертлужной впадины и тазобедренного сустава модульным эндопротезом; Б – рентгенограмма после илеосакральной резекции с реконструкцией металлостеосинтезом титановыми направляющими и полиаксиальными винтами; В – рентгенограмма после илеосакральной резекции с металлостеосинтезом спицами и костным цементом; Г – рентгенограмма после парциальной параацетабулярной резекции с реконструкцией вертлужной впадины биосинтетической сеткой (стрелками указаны зоны фиксации сетки к костям анкерными винтами)

Таблица 2

Типы выполненных резекций костей таза

Тип резекции	I	III	IV	I-II	I-IV	III-III	I-II-III	I-II-III (МПБВ)	II-III-III
Количество больных (n=52)	4 (7,7 %)	1 (1,9 %)	4 (7,7 %)	4 (7,7 %)	8 (15 %)	2 (3,9 %)	10 (19 %)	16 (31 %)	3 (5,7 %)

Примечание: МПБВ – межподвздошно-брюшное вычленение.

Таблица 3

Характеристика пациентов с прогрессированием заболевания

№	Дифференцировка опухоли	Тип операции	Край резекции	Рецидив	Метастазы	Сроки прогрессиро- вания, мес	Лечение	Состояние на момент проведения исследования
1	Высокая	МПБВ	R0	-	Легкие	22	ПХТ	Умер
2	Низкая	ОС	R2	+	Легкие	4	Хир/ПХТ	Умер
3	Низкая	МПБВ	R1	+	-	60	Хир	ЖБПЗ
4	Высокая	МПБВ	R0	+	Легкие	9	ПХТ	Умер
5	Высокая	ОС/Рек	R0	+	-	42	Хир.	ЖБПЗ
6	Низкая	МПБВ	R0	+	Легкие	7	ПХТ	Умер
7	Высокая	ОС/Рек	R1	+	-	26	ЛТ	Умер
8	Высокая	МПБВ	R0	+	Легкие	10	ПХТ	Умер
9	Высокая	ОС/Рек	R0	+	Легкие	18	Хир/ПХТ	ЖБПЗ
10	Низкая	ОС/Рек	R0	-	Легкие	15	ПХТ	Умер
11	Низкая	ОС/Рек	R0	+	-	30	ЛТ	Умер
12	Низкая	ОС/Рек	R1	+	-	25	0	Умер
13	Высокая	ОС/Рек	R1	-	Легкие	20	ПХТ	ЖСПЗ
14	Высокая	ОС	R0	+	-	15	ЛТ	ЖСПЗ
15	Высокая	МПБВ	R0	-	Легкие	4	ПХТ	Умер
16	Высокая	ОС	R0	-	Легкие	5	ПХТ	Умер

Примечание: МПБВ – межподвздошно-брюшное вычленение, ОС – органосохраняющее, Рек – реконструкция костей таза, ПХТ – полихимиотерапия, Хир – хирургическое, ЛТ – лучевая терапия, ЖБПЗ – жив без проявления заболевания, ЖСПЗ – жив с проявлениями заболевания.

объем интраоперационной кровопотери – 3400 мл (200–20000 мл). Во время проведения 28 (54 %) операций для обеспечения адекватной трансфузии собственных компонентов крови использовался аппарат интраоперационного кровосбережения типа «CELLSAVER». Средняя продолжительность нахождения больного в стационаре после операции составила 14 сут (10–32 сут). Продолжительность антибактериальной терапии – 15 сут (8–23 сут).

Онкологические результаты. Край резекции оценен как положительный у 8 (15 %) пациентов, из них у 7 выявлено при плановом морфологическом исследовании, у 1 – макроскопически. Средний период наблюдения составил 45 мес (8–118 мес), за это время заболевание прогрессировало у 16 (31 %) больных (табл. 3).

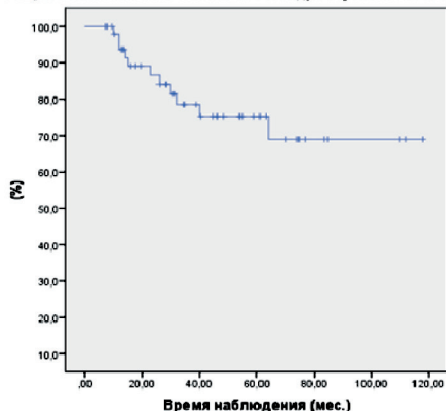
Рецидив опухоли диагностирован у 6 (12 %) пациентов. Двум пациентам (№ 3 и № 5) было проведено хирургическое лечение, и на момент проведения исследования признаков дальнейшего прогрессирования заболевания у них не отмечено. У одного больного (№ 14) диагностирован нерезектабельный рецидив опухоли. Пациенту была про-

ведена лучевая терапия по радикальной программе с дальнейшей стабилизацией опухолевого процесса до настоящего времени. У двух больных (№ 7 и № 11) диагностирован местнораспространенный рецидив опухоли. Им была предложена калечащая операция в объеме межподвздошно-брюшного вычленения, от которой оба отказались, в связи с чем была назначена лучевая терапия. Пациенты умерли от дальнейшего прогрессирования рецидива через 40 и 60 мес после хирургического лечения. Один больной (№ 12) с местнораспространенным рецидивом опухоли от лечения отказался и умер через 25 мес после первой операции.

Метастатическое поражение легких было у 5 (9,6 %) больных. Всем им назначено системное лекарственное лечение. Четверо из них (№ 1, № 10, № 15 и № 16) умерли от дальнейшего прогрессирования заболевания через 32, 23, 10 и 12 мес после хирургического лечения. Один пациент (№ 13) получает системное лекарственное лечение.

Рецидив и метастазы в легкие диагностированы у 5 (9 %) больных. Из них у трех (№ 4, № 6, № 8) пациентов рецидив и множественные метастазы

Общая выживаемость больных с хондросаркомой костей таза



Безрецидивная выживаемость больных с хондросаркомой костей таза

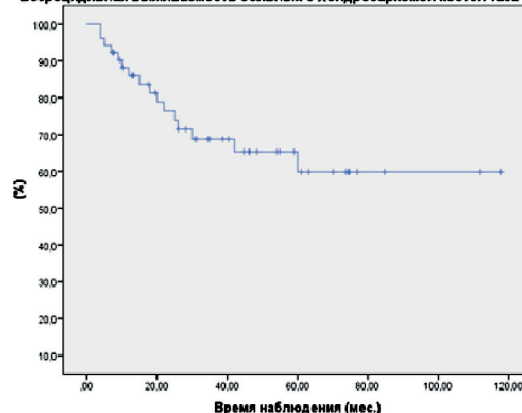


Рис. 2. Отдаленные результаты лечения больных с хондросаркомой костей таза

в легкие выявлены одномоментно, по поводу чего проводилось системное лекарственное лечение. Все пациенты умерли на фоне дальнейшего прогрессирования заболевания через 14, 12 и 15 мес. У 2 больных (№ 2 и № 9) через 4 и 18 мес после лечения был диагностирован рецидив опухоли, и было проведено органосохраняющее хирургическое лечение. У одного пациента (№ 2) через 11 мес после появления рецидива развились множественные метастазы в легких. На фоне проводимой специальной лекарственной терапии больной умер от прогрессирования через 26 мес после первой операции. У одного пациента (№ 9) через 6 мес после удаления рецидива диагностированы единичные метастазы в правое легкое. На фоне проведения химиотерапии удалось достичь стабилизации опухолевого процесса, и после 4 курсов системного лечения ему выполнено хирургическое удаление метастазов. На момент исследования нет признаков прогрессирования заболевания, суммарно срок мониторинга составляет 54 мес после первой операции. Общая 5-летняя выживаемость составила 75 %, безрецидивная 5-летняя выживаемость – 60 % (рис. 2).

Осложнения. Послеоперационные осложнения отмечены у 13 (25 %) пациентов, из них у 7 были реконструктивные операции. Краевой некроз раны возник у 10 (19 %) пациентов, глубокое инфицирование – у 2 (4 %), вывих металлоимпланта – у 2 (4 %) больных, кровотечение, денервация седалищного нерва, выраженный лимфостаз нижней конечности на стороне операции – по 1 (2 %) наблюдению. У пациентов, которым выполнены операции без реконструктивного компонента, наиболее тяжелым осложнением был краевой некроз раны. Все остальные типы осложнений были отмечены у больных после реконструкции костей тазового кольца.

Обсуждение

Хирургическое лечение больных с опухолевым поражением тазового кольца было и является одной

из самых сложных и драматичных дисциплин в онкохирургии. Топографическое расположение внутренних органов в этой анатомической зоне определяет сложность выполнения радикального органосохраняющего лечения и реконструкций тазового кольца с целью достижения максимальных онкологических и функциональных результатов. Несмотря на то, что хондросаркома является самой распространенной первичной опухолью костей, формирующих тазовое кольцо, результаты лечения больных с этой патологией неоднозначны [6, 30].

Благодаря внедрению реконструктивных методов в онкоортопедию органосохранное хирургическое лечение может быть выполнено у 47–87 % больных с ХКТ [6, 14, 19, 21, 26, 30]. Так, X. Deloin et al. [6] сообщают о 59 прооперированных больных с хондросаркомой костей таза, из них у 81 % выполнены органосохраняющие операции. Количество реконструктивных вмешательств составило 58 % от всех операций и 71 % от органосохраняющих. По данным A.F. Mavrogenis et al. [19], сохранить конечность удалось у 65 % из 215 больных. Реконструкция была выполнена у 38 % от общего числа больных и у 59 % пациентов с сохранным лечением. D.S. Sheth et al. [26] сообщают о 67 прооперированных пациентах, из них у 32 (47 %) удалось сохранить конечность. В нашем исследовании органосохраняющие операции были выполнены у 69 % больных. Реконструктивные операции составили 42 % от общего числа вмешательств и 61 % от количества органосохраняющих операций, что в целом коррелирует с результатами других клиник.

Основной из приоритетных задач хирурга-онколога является радикальное удаление опухоли в пределах здоровых тканей для достижения максимальных онкологических результатов. Обеспечение адекватных краев резекции при удалении хондросарком костей таза сопряжено с большими трудностями в сравнении с опухолями костей конечностей [13]. Отрицательные края резекции опухоли были достигнуты, по данным A.F. Мавро-

Таблица 4

Онкологические результаты лечения больных с хондросаркомой костей таза

Авторы, год публикации	Количество пациентов	Период наблюдения, лет	Состояние на момент завершения исследования		
			ЖБПЗ	ЖСПЗ	Умерло
Sheth D.S. et al., 1996 [15]	67	9,6 (2–24)	52 %	8 %	36 %
Lee F.Y. et al., 1999 [12]	51	6 (3–25)	63 %	-	-
Pring M.E. et al., 2001 [7]	64	11 (3–25)	69 %	2 %	20 %
Deloin X. et al., 2009 [26]	59	7,8 (3–26)	51 %	-	39 %
Mavrogenis A.F. et al., 2013 [27]	215	8,6 (2–31)	70 %	6 %	20 %
Наше исследование, 2016	52	3,7 (0,7–10)	75 %	4 %	21 %

Примечание: ЖБПЗ – жив без проявления заболевания, ЖСПЗ – жив с проявлениями заболевания.

genis et al., – у 70% [19], W. Guo et al., – у 84 % [14] и X. Deloin et al., – у 78 % [6] прооперированных больных ХКТ. Нами радикальные операции были выполнены у 85 % больных, что также сравнимо с другими исследованиями. Сводные онкологические результаты лечения больных с хондросаркомой костей таза представлены в табл. 4.

По данным различных авторов, 51–70 % больных на момент оценки выживаемости были без проявлений заболевания, и 20–39 % пациентов умерли от прогрессирования заболевания. В нашем исследовании живы без проявления заболевания 75 % и умерли от болезни 21 % прооперированных больных. Полученные нами ранние результаты несколько выше, чем в аналогичных исследованиях, ввиду меньшего среднего показателя времени наблюдения, которое составило 3,7 года (0,7–10 лет) против среднего значения периода наблюдения – 6–11 лет, с максимальным значением – 24–31 год у других авторов. В исследовании A.F. Mavrogenis et al. [19] удалось добиться общей и безрецидивной 5-летней выживаемости у больных ХКТ, равной 83 % и 75 % соответственно. По данным X. Deloin et al. [6] и W. Guo et al. [14], общая 5-летняя выживаемость составила 66 % и 63 % соответственно. Полученные нами результаты общей (75 %) и безрецидивной (60 %) выживаемости больных с хондросаркомой костей таза в целом являются сопоставимыми.

Проведение реконструкции тазового кольца после резекции позволяет расширить показания для проведения органосохраняющего лечения больных с опухолями костей таза, значимо не ухудшая радикальность проводимого вмешательства с достижением максимального функционального результата. Однако такие операции сопровождаются достаточно высоким риском развития послеоперационных осложнений, среди которых доминируют инфекционные процессы – 12–47 % [3, 6, 7, 14, 22]. В нашем исследовании у 13 (25 %) больных отмечено 17 случаев послеоперационных осложнений. Преобладали инфекционные осложнения, которые возникли у 12 (23 %) пациентов. В группе из 22 больных, которым была выполнена реконструкция тазового кольца, также доминировали

инфекционные осложнения – 6 (28 %) случаев, что коррелирует с результатами других авторов.

Значение функционального результата по шкале MSTS у больных после органосохраняющих операций с реконструкцией тазового кольца составляет от 37 до 70 %, что выше, чем при калечащих вмешательствах [3, 5, 6, 10, 11, 14, 15, 19, 21, 31]. В нашем исследовании реконструктивные операции с использованием металлоимплантов выполнены у 22 (61 %) больных. При этом функциональный результат составил 67 % (40–95 %), что выше, чем у пациентов после межподвздошно-брюшного вычленения, – 45 % (25–68 %). У 14 (27 %) пациентов после органосохраняющего лечения без реконструкции среднее значение по шкале MSTS составило 92 % (62–100 %), что также сопоставимо с данными литературы.

Заключение

Следует отметить, что, несмотря на совершенствование хирургических методик реконструкции тазового кольца после расширенных органосохраняющих операций по поводу местнораспространенных опухолей костей таза, лечение данной категории больных остается одной из самых сложных дисциплин в онкологической ортопедии. Онкологические и функциональные результаты лечения пациентов с хондросаркомой и другими злокачественными новообразованиями костей таза хуже, чем у больных с поражением длинных костей, что обусловлено поздней диагностикой, сложностью выполнения органосохраняющих операций с достижением адекватных краев резекции и значимым количеством послеоперационных осложнений. Совершенствование методик реконструктивной хирургии тазового кольца позволит увеличить количество органосохраняющих операций, с приемлемыми функциональными и онкологическими результатами. Тщательное предоперационное планирование с учетом результатов компьютерной и магнитно-резонансной томографии, соматического статуса больного позволяет определить индивидуальный тип операции и наиболее целесообразный вариант реконструктивного этапа вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агдуллин И.Р., Сафин И.Р., Рукавишников Д.В., Родионова А.Ю. Реконструктивный этап при оперативном лечении злокачественных опухолей костей таза. Первый опыт применения системы «patient matched implant hemipelvis» Biomet // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2014. № 3–4. С. 26–30.
2. Державин В.А., Карпенко В.Ю., Бухаров А.В. Реконструкция тазового кольца у пациентов с опухолевым поражением крестцово-подвздошного сочленения // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 3. С. 38–44.
3. Abudu A., Grimer R.J., Cannon S.R., Carter S.R., Sneath R.S. Reconstruction of the hemipelvis after the excision of malignant tumours // J. Bone Joint Surg. Br. 1997. Vol. 79 (5). P. 773–779.
4. Björnsson J., McLeod R.A., Unni K.K., Ilstrup D.M., Pritchard D.J. Primary chondrosarcoma of long bones and limb girdles // Cancer. 1998. Vol. 83 (10). P. 2105–2119.
5. Delloye C., Banse X., Brichard B., Docquier P.L., Cornu O. Pelvic reconstruction with a structural pelvic allograft after resection of a malignant bone tumor // J. Bone Joint Surg. Am. 2007. Vol. 89 (3). P. 579–587.
6. Deloin X., Dumaine V., Biau D., Karoubi M., Babinet A., Tomeno B., Anract P. Pelvic chondrosarcomas: Surgical treatment options // Orthopaed. Traumatol. Surg. Res. 2009. Vol. 95 (6). P. 393–401. doi: 10.1016/j.otsr.2009.05.004.
7. Donati D., El Ghoneimy A., Bertoni F., Di Bella C., Mercuri M. Surgical treatment and outcome of conventional pelvic chondrosarcoma // J. Bone Joint Surg. Br. 2005. Vol. 87 (11). P. 1527–1530.
8. Enneking W.F., Dunham W., Gebhardt M.C., Malawar 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.
9. Enneking W.F., Dunham W.K. Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the in nominate bone // J. Bone Joint Surg. Am. 1978. Vol. 60 (6). P. 731–746.
10. Gebert C., Wessling M., Gosheger G., Aach M., Streibbürger A., Henrichs M. P., Dirksen U., Harges J. Pelvic reconstruction with compound osteosynthesis following hemipelvectomy // Bone Joint J. 2013. Vol. 95-B (1). P. 1410–1416. doi: 10.1302/0301-620X.95B10.31123.
11. 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 (3). P. 269–275. doi: 10.1002/jso.21820.
12. Gelderblom H., Hogendoorn P.C., Dijkstra S.D., van Rijswijk C.S., Krol A.D., Taminiau A.H., Bovée J.V. The clinical approach towards chondrosarcoma // Oncologist. 2008. Vol. 13 (3). P. 320–329. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0237.
13. Giuffrida A.Y., Burgueno J.E., Koniaris L.G., Gutierrez J.C., Duncan R., Scully S.P. Chondrosarcoma in the United States (1973 to 2003): An analysis of 2,890 cases from the SEER database // J. Bone Joint Surg. Am. 2009. Vol. 91 (5). P. 1063–1072. doi: 10.2106/JBJS.H.00416.
14. 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.
15. Jansen J.A., Van de Sande M.A., Dijkstra P.D. 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.
16. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // J. Am. Stat. Assoc. 1958. Vol. 53. P. 457–481.
17. Kreicbergs A., Boquist L., Borssen B., Larsson S.E. Prognostic factors in chondrosarcoma: A comparative study of cellular DNA content and clinicopathologic features // Cancer. 1982. Vol. 50 (3). P. 577–583.
18. Lee F.Y., Mankin H.J., Fondren G., Gebhardt M.C., Springfield D.S., Rosenberg A.E., Jennings L.C. Chondrosarcoma of bone: An assessment of outcome // J. Bone Joint Surg. Am. 1999. Vol. 81 (3). P. 326–338.
19. Mavrogenis A.F., Angelini A., Drago G., Merlino B., Ruggieri P. Survival Analysis of Patients With Chondrosarcomas of the Pelvis // J. Surg. Oncol. 2013. Vol. 108 (1). P. 19–27. doi: 10.1002/jso.23351.
20. Normand A.N., Cannon C.P., Lewis V.O., Lin P.P., Yasko A.W. Curettage of biopsydiagnosed grade I periacetabular chondrosarcoma // Clin. Orthop. Relat. Res. 2007. Vol. 459. P. 146–149.
21. Pring M.E., Weber K.L., Unni K., Sim F.H. Chondrosarcoma of the pelvis: A review of sixty-four cases // J. Bone Joint Surg. 2001. Vol. 83A. P. 1630–1642.
22. Renard A.J., Veth R.P., Schreuder H.W., Pruszczyński M., Keller A., van Hoesel Q., Böklerink J.P. The Saddle Prosthesis in pelvic primary and secondary musculoskeletal tumors // Arch. Ortho. Trauma Surg. 2000. Vol. 120 (3–4). P. 188–194.
23. Rizzo M., Ghert M.A., Harrelson J.M., Scully S.P. Chondrosarcoma of bone: Analysis of 108 cases and evaluation for predictors of outcome // Clin. Orthop. Relat. Res. 2001. Vol. 391. P. 224–233.
24. Satcher R.L. Jr., 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.
25. Schoenfeld A.J., Horneck F.J., Pedlow F.X., Kobayashi W., Raskin K.A., Springfield D., DeLaney T.F., Nielsen G.P., Mankin H.J., Schwab J.H. Chondrosarcoma of the mobile spine. A review of 21 cases treated at a single center // Spine. 2012. Vol. 37 (2). P. 119–126. doi: 10.1097/BRS.0b013e31823d2143.
26. Sheth D.S., Yasko A.W., Johnson M.E., Ayala A.G., Murray J.A., Romsdahl M.M. Chondrosarcoma of the pelvis. Prognostic factors for 67 patients treated with definitive surgery // Cancer. 1996. Vol. 78 (4). P. 745–750.
27. Staats E.L., Bacchini P., Bertoni F. Dedifferentiated central chondrosarcoma // Cancer. 2006. Vol. 106 (12). P. 2682–2691.
28. Streibbürger A., Ahrens H., Balke M., Buerger H., Winkelmann W., Gosheger G., Harges J. Grade I chondrosarcoma of bone: The Münster experience // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2009. Vol. 135 (4). P. 543–550. doi: 10.1007/s00432-008-0486-z.
29. Unni K.K. Chondrosarcoma. In: Dahlin's bone tumors: General aspects and data on 11,087 cases, 5th edition. Philadelphia: Lippincott–Raven Publishers, 1996. P. 71–108.
30. Weber K.L., Pring M.E., Sim F.H. Treatment and outcome of recurrent pelvic chondrosarcoma // Clin. Orthop. Relat. Res. 2002. Vol. 397. P. 19–28.
31. 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., Zuhlten-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.

Поступила 8.12.15
Принята в печать 21.01.16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Державин Виталий Андреевич, кандидат медицинских наук, 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: Osteosa@yandex.ru. SPIN-код: 1811-2737.

Карпенко Вадим Юрьевич, кандидат медицинских наук, руководитель 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: doctor-kv@yandex.ru. SPIN-код: 1360-8298.

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.

Ядрина Анна Викторовна, ординатор кафедры онкологии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: anna_16.06@mail.ru.

Андреев Максим Сергеевич, аспирант, кафедра онкологии и радиотерапии, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: maksi-andreev@yandex.ru.

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

TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH PELVIC CHONDROSARCOMA

V.A. Derzhavin¹, A.V. Bukharov¹, V.Yu. Karpenko¹, A.V. Yadrina²,
M.S. Andreev²

P.A. Hertsen Moscow Research Institute of Oncology, Moscow¹

I.M. Sechenov Moscow State Medical University, Moscow²

3, 2-nd Botkinsky proezd, 125284, Moscow, e-mail: Anna_16.06@mail.ru¹

Abstract

The purpose of the study: to evaluate the efficacy of surgical and combined modality treatment in patients with pelvic chondrosarcoma. **Materials and methods.** The study included 52 patients with pelvic chondrosarcoma. Forty-two (81 %) patients had well-differentiated and 10 (19 %) patients had poorly differentiated chondrosarcoma. Sixteen (30 %) patients underwent interiliac-abdominal resection of the hemipelvis and 36 (70 %) patients were treated with organ-preserving surgery. Of the patients treated with organ-preserving surgery, 22 (61 %) patients underwent reconstructive surgery. The follow-up period was 45 months (range, 8–18 months). **Results.** Positive resection margins were found in 8 (15 %) patients. Postoperative complications were observed in 13 (25 %) patients. The median MSTS score was 92 % (range, 62–100%) for 14 (27 %) patients, who underwent surgery without reconstruction and 67 % (range, 40–95 %) for 22 (61 %) patients, who underwent reconstructive surgery. For 16 (30 %) patients, who underwent interiliac-abdominal resection of the pelvis, the median MSTS score was 45 % (range, 25–68 %). Disease progression was observed in 16 (31 %) patients. The overall 5-year survival rate was 75 % and the 5-year disease-free survival rate was 60 %. **Conclusion.** The oncology and functional outcomes are consistent with other recent studies, which indicate that organ-preserving surgery may be an appropriate approach in the treatment of patients with pelvic chondrosarcoma.

Key words: pelvic chondrosarcoma, surgical treatment, combined modality treatment, long-term and functional outcomes.

REFERENCES

1. Agullin I.R., Safin I.R., Rukavishnikov D.V., Rodionova A.Yu. Reconstructive phase in surgical treatment of malignant bone tumors of pelvis. The first experience of application of «patient matched implant the hemipelvis» Biomet // *Sarkomy kostej, myagkih tkanej i opuholi kozhi*. 2014. № 3–4. P. 26–30. [in Russian]
2. Derzhavin V.A., Karpenko V.Yu., Bukharov A.V. Pelvic reconstruction in patients with ileosacral tumors // *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2015. № 3. P. 38–44. [in Russian]
3. Abudu A., Grimer R.J., Cannon S.R., Carter S.R., Sneath R.S. Reconstruction of the hemipelvis after the excision of malignant tumours // *J. Bone Joint Surg. Br*. 1997. Vol. 79 (5). P. 773–779.
4. Björnsson J., McLeod R.A., Unni K.K., Ilstrup D.M., Pritchard D.J. Primary chondrosarcoma of long bones and limb girdles // *Cancer*. 1998. Vol. 83 (10). P. 2105–2119.
5. Delloye C., Banse X., Brichard B., Docquier P.L., Cornu O. Pelvic reconstruction with a structural pelvic allograft after resection of a malignant bone tumor // *J. Bone Joint Surg. Am*. 2007. Vol. 89 (3). P. 579–587.
6. Deloin X., Dumaine V., Biau D., Karoubi M., Babinet A., Tomeno B., Anract P. Pelvic chondrosarcomas: Surgical treatment options // *Orthopaed. Traumatol. Surg. Res*. 2009. Vol. 95 (6). P. 393–401. doi: 10.1016/j.otsr.2009.05.004.
7. Donati D., El Ghoneimy A., Bertoni F., Di Bella C., Mercuri M. Surgical treatment and outcome of conventional pelvic chondrosarcoma // *J. Bone Joint Surg. Br*. 2005. Vol. 87 (11). P. 1527–1530.
8. Enneking W.F., Dunham W., Gebhardt M.C., Malawar 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.
9. Enneking W.F., 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.
10. Gebert C., Wessling M., Gosheger G., Aach M., Streibbürger A., Henrichs M.P., Dirksen U., Harges J. Pelvic reconstruction with compound osteosynthesis following hemipelvectomy // *Bone Joint J*. 2013. Vol. 95-B (1). P. 1410–1416. doi: 10.1302/0301-620X.95B10.31123.
11. Gebert C., Wessling M., Hoffmann C., Roedel 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 (3). P. 269–275. doi: 10.1002/jso.21820.
12. Gelderblom H., Hogendoorn P.C., Dijkstra S.D., van Rijswijk C.S., Krol A.D., Taminiau A.H., Bovée J.V. The clinical approach towards chondrosarcoma // *Oncologist*. 2008. Vol. 13 (3). P. 320–329. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0237.
13. Giuffrida A.Y., Burgueno J.E., Koniaris L.G., Gutierrez J.C., Duncan R., Scully S.P. Chondrosarcoma in the United States (1973 to 2003): An analysis of 2,890 cases from the SEER database // *J. Bone Joint Surg. Am*. 2009. Vol. 91 (5). P. 1063–1072. doi: 10.2106/JBJS.H.00416.
14. 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.
15. Jansen J.A., Van de Sande M.A., Dijkstra P.D. 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.
16. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // *J. Am. Stat. Assoc*. 1958. Vol. 53. P. 457–481.
17. Kreicbergs A., Boquist L., Borssen B., Larsson S.E. Prognostic factors in chondrosarcoma: A comparative study of cellular DNA content and clinicopathologic features // *Cancer*. 1982. Vol. 50 (3). P. 577–583.
18. Lee F.Y., Mankin H.J., Fondren G., Gebhardt M.C., Springfield D.S., Rosenberg A.E., Jennings L.C. Chondrosarcoma of bone: An assessment of outcome // *J. Bone Joint Surg. Am*. 1999. Vol. 81 (3). P. 326–338.
19. Mavrogenis A.F., Angelini A., Drago G., Merlino B., Ruggieri P. Survival Analysis of Patients With Chondrosarcomas of the Pelvis // *J. Surg. Oncol*. 2013. Vol. 108 (1). P. 19–27. doi: 10.1002/jso.23351.
20. Normand A.N., Cannon C.P., Lewis V.O., Lin P.P., Yasko A.W. Curettage of biopsy-diagnosed grade 1 periacetabular chondrosarcoma // *Clin. Orthop. Relat. Res*. 2007. Vol. 459. P. 146–149.
21. Pring M.E., Weber K.L., Unni K., Sim F.H. Chondrosarcoma of the pelvis: A review of sixty-four cases // *J. Bone Joint Surg*. 2001. Vol. 83A. P. 1630–1642.
22. Renard A.J., Veth R.P., Schreuder H.W., Pruszczyński M., Keller A., van Hoesel Q., Böklerink J.P. The Saddle Prosthesis in pelvic primary and secondary musculoskeletal tumors // *Arch. Ortho. Trauma Surg*. 2000. Vol. 120 (3–4). P. 188–194.

23. Rizzo M., Ghert M.A., Harrelson J.M., Scully S.P. Chondrosarcoma of bone: Analysis of 108 cases and evaluation for predictors of outcome // Clin. Orthop. Relat. Res. 2001. Vol. 391. P. 224–233.
24. Satcher R.L. Jr., 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.
25. Schoenfeld A.J., Hornicek F.J., Pedlow F.X., Kobayashi W., Raskin K.A., Springfield D., DeLaney T.F., Nielsen G.P., Mankin H.J., Schwab J.H. Chondrosarcoma of the mobile spine. A review of 21 cases treated at a single center // Spine. 2012. Vol. 37 (2). P. 119–126. doi: 10.1097/BRS.0b013e31823d2143.
26. Sheth D.S., Yasko A.W., Johnson M.E., Ayala A.G., Murray J.A., Romsdahl M.M. Chondrosarcoma of the pelvis. Prognostic factors for 67 patients treated with definitive surgery // Cancer. 1996. Vol. 78 (4). P. 745–750.
27. Staats E.L., Bacchini P., Bertoni F. Dedifferentiated central chondrosarcoma // Cancer. 2006. Vol. 106 (12). P. 2682–2691.
28. Streitbürger A., Ahrens H., Balke M., Buerger H., Winkelmann W., Gosheger G., Harde J. Grade I chondrosarcoma of bone: The Münster experience // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2009. Vol. 135 (4). P. 543–550. doi: 10.1007/s00432-008-0486-z.
29. Unni K.K. Chondrosarcoma. In: Dahlin's bone tumors: General aspects and data on 11,087 cases, 5th edition. Philadelphia: Lippincott–Raven Publishers, 1996. P. 71–108.
30. Weber K.L., Pring M.E., Sim F.H. Treatment and outcome of recurrent pelvic chondrosarcoma // Clin. Orthop. Relat. Res. 2002. Vol. 397. P. 19–28.
31. Witte D., Bernd L., Bruns J., Gosheger G., Harde 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.

Received 8.12.15.
Accepted 21.01.16.

ABOUT THE AUTHORS

Derzhavin Vitaly A., 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.

Karpenko Vadim Yu., 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

Bukharov Artem V., 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.

Yadrina Anna V., Intern, Department of Oncology, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow). Russia. E-mail: anna_16.06@mail.ru
Andreev Maxim S., Postgraduate student, Department of Oncology and Radiotherapy, N.M. Sechenov «First Moscow State Medical University» (Moscow). Russia. E-mail: maks-andreev@yandex.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТРАЦИКЛИНОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П.В. Казанцева¹, М.М. Цыганов^{1,3}, Е.М. Слонимская^{1,2}, Н.В. Литвяков^{1,3},
Н.В. Чердынцева¹, М.К. Ибрагимова^{1,3}, А.В. Дорошенко¹,
Н.А. Тарабановская¹, С.В. Паталяк¹

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск³

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

Аннотация

Цель исследования – изучение эффективности неоадъювантной химиотерапии антрациклинами в зависимости от наличия делеций и амплификаций различных хромосомных локусов и уровня экспрессии топоизомеразы 2а в опухолевой ткани у больных раком молочной железы. **Материал и методы.** В исследование включено 46 больных раком молочной железы T₂₋₄N₀₋₃M₀ стадии, получивших 2–6 курсов НАХТ по схемам FAC и САХ. **Результаты.** При оценке зависимости эффекта НАХТ с включением антрациклинов от различных молекулярно-генетических характеристик опухоли получены данные о связи уровня экспрессии Top2a>5, делеции ABCB1; ABCB3; 18p11.21; 11q22.1 локусов и амплификация 1q24.1-43 с высокой эффективностью предоперационного лечения. Наличие в опухолевой ткани хотя бы одного из указанных маркеров выявлено у 34 больных, из них у 85,3 % в ответ на НАХТ была зарегистрирована регрессия новообразования более 50 % и у 14,7 % наблюдалась стабилизация и прогрессирование заболевания. В опухолевой ткани 12 пациенток отсутствовали все указанные маркеры, при этом предоперационное лечение ни в одном случае не было эффективным. **Заключение.** Полученные результаты позволяют рассматривать высокий уровень экспрессии Top2a>5, делецию ABCB1; ABCB3; 18p11.21; 11q22.1 локусов и амплификацию 1q24.1-43 в качестве предсказательных критериев высокой эффективности НАХТ с включением антрациклинов. Наличие хотя бы одного из представленных маркеров позволяет в 85,3 % наблюдений предсказать высокую эффективность предоперационного лечения антрациклинами.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия, предсказательные критерии, уровень экспрессии Top2a, делеция генов ABC-транспортеров, CNV ДНК опухоли.

Неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) является одним из этапов комбинированного лечения рака молочной железы (РМЖ). Применение цитостатических препаратов в предоперационном периоде при первично-операбельном раке молочной железы продиктовано стремлением к уменьшению объема первичной опухоли, что создает, во-первых, более благоприятные условия для выполнения органосохраняющих операций. Во-вторых, определение чувствительности первичной опухоли к проводимой химиотерапии *in vivo* позволяет по результатам оценки эффективности адекватно планировать лечение в адъювантном режиме. В-третьих, тем, что достижение полной морфологической регрессии (ПМР) способствует улучшению отдаленных результатов [5, 16]. Кроме того, в последнее время в литературе появились данные, свидетельствующие о том, что не только полная, но и выраженная частичная регрессия

опухоли в ответ на НАХТ ассоциирована с улучшением показателей выживаемости [10, 14].

Однако значимое уменьшение размеров опухоли в ответ на проводимое лечение наблюдается далеко не всегда. В качестве одной из наиболее значимых причин неэффективности химиотерапии злокачественных новообразований рассматривается множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) опухолевых клеток, которую наиболее часто связывают с работой энергозависимых ABC-транспортеров (ATP-Binding Cassette), осуществляющих выброс цитостатических и таргетных препаратов из опухолевых клеток против градиента концентрации с затратой энергии АТФ. По данным литературы, 75–85 % случаев низкой эффективности цитостатической терапии при РМЖ обусловлено развитием МЛУ клеток опухоли. Семейство ABC-транспортеров насчитывает 50 генов, и главными подсемействами являются

ABCB, *ABCC* и *ABCG* [1, 2, 8, 12, 13, 15]. Известно, что при делеции локусов генов ABC в опухолевых клетках отмечается снижение экспрессии этих генов и, как правило, наблюдается выраженный ответ на НАХТ [9].

В последние годы получены новые данные, свидетельствующие о том, что CNV (Copy Number Variation) (делеции и амплификации) в регионах, не являющиеся генами ABC, также могут быть ассоциированы как с химиорезистентностью опухоли, так и с показателями выживаемости [4, 17]. В работе корейских ученых была установлена связь между амплификацией 8q (24,3, 24.22, 22.1–3), 13q21.1, 20q (13.2–13.33) регионов, делецией 8p23.3-1 и 17p13.3 в ткани опухоли молочной железы с отсутствием эффекта при проведении предоперационной химиотерапии таксанами [3]. В исследовании Н.В. Литвякова и др. [9] также были выявлены хромосомные регионы, CNV в которых сопряжены с чувствительностью опухоли молочной железы к неоадьювантной химиотерапии (НАХТ): 18p11.21; 11q22.1–23.3; 1q24.1–43. Несмотря на результаты проводимых исследований, демонстрирующих зависимость эффективности предоперационной химиотерапии от определенных хромосомных aberrаций в ДНК опухоли, нет однозначного мнения относительно предсказательной значимости изучаемых критериев.

Также не существует и унифицированного подхода к выбору схемы при РМЖ. Однако накоплено значительное количество информации относительно связи эффективности НАХТ с уровнем экспрессии некоторых молекул (TOP2A, TUBB3, TYMS), являющихся мишенями для действия цитостатиков. Наиболее изученной и доказанной является корреляция между высоким уровнем экспрессии топоизомеразы 2α (Top2α) и эффективностью антрациклинсодержащих схем химиотерапии [7]. Несмотря на это, определение экспрессии генов-мишеней в опухолевой ткани для персонализированного выбора препарата при проведении НАХТ широкого внедрения в практику не получило, хотя с клинических позиций является достаточно актуальным еще и потому, что на сегодняшний день антрациклины – одни из наиболее эффективных и часто используемых цитостатиков при РМЖ.

Цель исследования – изучение эффективности НАХТ антрациклинами в зависимости от наличия делеций и амплификаций различных хромосомных локусов и уровня экспрессии топоизомеразы 2α в опухолевой ткани у больных раком молочной железы.

Материал и методы

В исследование было включено 46 пациенток с диагнозом рак молочной железы T₂₋₄N₀₋₃M₀ стадии, средний возраст составил 49 ± 8 лет (29–68 лет). До начала лечения пациентам под контролем УЗИ

выполнялась пистолетная биопсия опухоли. По стандартной методике определялись: гистологический тип опухоли, степень злокачественности, рецепторный статус (РЭ, РП), статус Her2Neu и уровень Ki-67. У 28 пациенток имел место люминальный В подтип опухоли, у 12 – трижды негативный, у 6 – Her2 положительный не люминальный. В ходе комбинированного лечения все больные получали 2–6 курсов НАХТ по схемам, включающим антрациклины (FAC: фторурацил, 500 мг/м²; доксорубин, 50 мг/м²; циклофосфамид, 500 мг/м²; внутривенно в 1-й день, СAХ: циклофосфамид, 100 мг/м², внутримышечно в течение 14 дней; доксорубин, 30 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни; капецитабин, 2 000 мг/м²/сут внутрь на два приема в течение 14 дней). Для определения CNV и уровня экспрессии Top2α из опухолевой ткани выделяли ДНК и РНК. Для этого образцы опухоли помещали в консервирующий раствор RNeasy Lysis Buffer (Qiagen, Germany) и сохраняли в холодильнике при –80°C. ДНК из опухолевой ткани выделяли с помощью набора QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany) и исследовали с помощью микрочипов фирмы Affymetrix (USA) CytoScan™ HD Array в соответствии с инструкциями производителя (<http://www.qiagen.com>, www.affymetrix.com). Тотальная РНК была выделена из биопсийных образцов до лечения с использованием набора RNeasy mini kit Plus, содержащего DNase I (Qiagen, Germany). Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора RevertAid™ (Fermentas, Lithuania). Уровень экспрессии TOP2α оценивали методом количественной ПЦР в режиме реального времени (qPCR) по технологии TaqMan на амплификаторе Rotor-Gene-6000 (Qiagen, Germany). Ранее была описана методика проведения ПЦР [8] и последовательность праймеров Top2α.

Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии осуществлялась по шкале ВОЗ, исходя из данных УЗИ и маммографии. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ SPSS 17.0.

Результаты и обсуждение

Из 46 пациентов, включенных в исследование, регрессия опухоли более чем на 50 % была отмечена в 29 (63 %), стабилизация и прогрессирование – в 17 (37 %) наблюдениях. При определении в опухолевой ткани уровня экспрессии Top2α оказалось, что он колебался от 0,08 до 18,49, медиана составила 3,5 (1,05–7,2). Анализ сопряженности эффективности предоперационной химиотерапии с уровнем экспрессии Top2α показал, что регрессия новообразования в ответ на антрациклинсодержащие схемы лечения наблюдалась чаще в опухолях с исходно высоким уровнем экспрессии топоизомеразы. Эмпирическим путем было выявлено, что в качестве разделяющего критерия

Таблица 1

Частота встречаемости отдельных CNV в опухоли молочной железы и их связь с эффективностью неоадьювантной химиотерапии

Показатель	Частота встречаемости маркера	Регрессия опухоли более 50 % при наличии маркера (CNV, высокий уровень экспрессии)	Регрессия опухоли более 50 % при отсутствии маркера (CNV, высокий уровень экспрессии)	P level по критерию Фишера
Делеция <i>ABCB1</i> 7q21.1	17 % (8/46)	100 % (8/8)	55,3% (21/38)	0,017
Делеция <i>ABCB3</i> 6p21.32	13 % (6/46)	100 % (6/6)	57,5% (23/40)	0,044
Делеция <i>ABCC1</i> 16p13.1	11 % (5/46)	80 % (4/5)	61 % (25/41)	0,405
Делеция <i>ABCG2</i> 4q22	20 % (9/46)	78 % (7/9)	56,8 % (21/37)	0,413
Делеция <i>MVP</i> 16p11.2	9 % (4/46)	75 % (3/4)	61,9 % (26/42)	0,604
Делеция 18p11.21	23 % (11/46)	100 % (11/11)	51,4 % (18/35)	0,004
Делеция 11q22.1-23.3	44 % (20/46)	85 % (17/20)	46,2 % (12/26)	0,007
Амплификация 1q24.1-43	57 % (26/46)	85 % (22/26)	35 % (7/20)	0,001
Уровень экспрессии <i>Top2a</i> >5	34,8 % (16/46)	87,5 % (14/16)	50 % (15/30)	0,023

целесообразно использовать уровень экспрессии *Top2a*, равный 5. Эффективность НАХТ у пациентов с уровнем экспрессии *Top2a*>5 в опухолевой ткани составила 87,5 % (14 из 16), а стабилизация и прогрессирование наблюдались только в 12,5 % (2 из 16) случаев. При низком уровне экспрессии *Top2a* (менее 5) данные показатели составили 50 % (15 из 30) и 50% (15 из 30) соответственно (рис. 1). Различия статистически значимы ($p=0,023$). Полученные результаты соответствуют данным литературы. Так, ранее в работах К. Kawachi и Y. Miyoshi было показано, что при сверхэкспрессии *TOP2a* по данным ИГХ в опухоли молочной железы наблюдался значительно более выраженный ответ на антрациклинсодержащие схемы лечения [6, 11].

По результатам исследования опухолевой ткани были выделены CNV, ассоциированные с высокой эффективностью НАХТ. Так, делеции локусов генов *ABCB1*(7q21.1) и *ABCB3*(6p21.32) в 100 % случаев были сопряжены с частичной и полной регрессией опухоли. При делеции *MVP*(16p11.2), *ABCG2*(4q22), *ABCC1*(16p13.1) непосредственная эффективность предоперационной химиотерапии

была несколько ниже и составила 75–80 %, но уровень доверительной значимости оказался больше 0,05 (табл. 1). Можно полагать, что в результате аллельной делеции повышение экспрессии гена *ABC* в опухолевых клетках в ответ на химиотерапию оказывается недостаточным для элиминации лекарственных средств, что обуславливает высокую химиочувствительность опухолевых клеток.

Относительно других ранее выявленных генетических маркеров эффективности предоперационного лечения было показано, что делеции 18p11.21 и 11q22.1–23.3 регионов ассоциированы с регрессией новообразования в 100 и 85 % случаев соответственно. Амплификация региона 1q24.1-43 была связана с высокой эффективностью НАХТ также в 85 % случаев (табл. 1). Данных о сопряженности амплификации локуса 1q24.1-43, делеций 11q22.1–23.3 и 18p11.21 в опухоли молочной железы с эффективностью химиотерапии в литературе не представлено.

Несмотря на высокую частоту регрессии опухоли (75–80 %), ассоциированную с делецией генов *ABCC1*, *ABCG2* и *MVP*, проверку на статистиче-

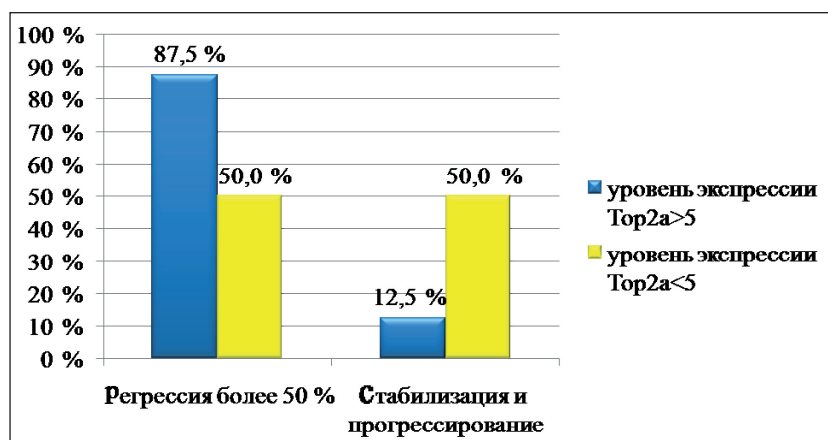


Рис. 1. Зависимость эффективности НАХТ антрациклинами от уровня экспрессии *Top2a* в опухолевой ткани

Таблица 2

Эффективность НАХТ в зависимости от различного количества в опухолевой ткани генетических маркеров эффективности предоперационного лечения

Кол-во маркеров в ткани опухоли	Наличие/отсутствие изучаемого кол-ва маркеров (n)	Регрессия опухоли более 50 %	Стабилизация и прогрессирование	Чувствительность	Специфичность
Только 1	+(8/46)	75 % (6/8)	25 % (2/8)	20,6 %	88,2 %
	-(38/46)	60,5 % (23/38)	39,5 % (15/38)		
Только 2	+(8/46)	75 % (6/8)	25 % (2/8)	20,6 %	88,2 %
	-(38/46)	60,5 % (23/38)	39,5 % (15/38)		
3 и более	+(18/46)	94,4 % (17/18)	5,6 % (1/18)	58,6 %	94,1 %
	-(28/46)	42,9 % (12/28)	57,1 % (16/28)		

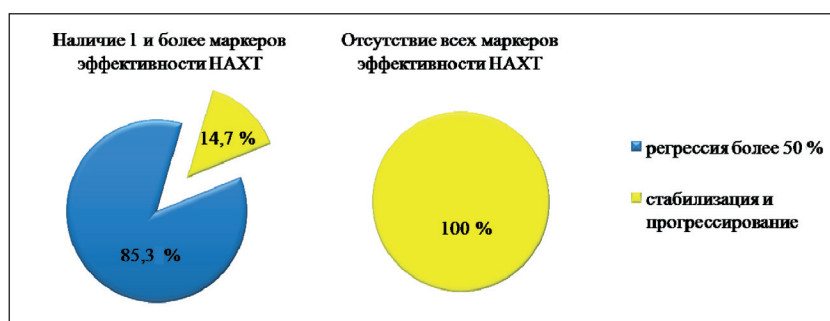


Рис. 2. Эффективность НАХТ в зависимости от наличия в опухолевой ткани хотя бы 1 из генетических маркеров эффективности предоперационного лечения (чувствительность – 100 %, специфичность – 70,6 %)

скую значимость при сравнении частоты ответа у больных с делецией и без делеции эти маркеры не прошли ($p=0,405-0,604$) (табл. 1). По этой причине дальнейший анализ предполагал оценку предсказательной значимости следующих маркеров: делеций *ABCB1*, *ABCB3*, 18p11.21, 11q22.1–23.3, амплификации 1q24.1–43 и уровня экспрессии *TOR2a>5*.

Оказалось, что наличие в опухолевой ткани только одного из 6 перечисленных выше маркеров наблюдалось у 8 пациентов, регрессия опухоли более 50 % имела место в 75 % (6 из 8) наблюдений. Аналогичные результаты получились при наличии только двух изучаемых маркеров. Чувствительность в обоих случаях составила 20,6 %, а специфичность – 88,2 %. Одновременное наличие трех и более маркеров было отмечено у 18 пациентов, а у 17 из них диагностирована регрессия опухоли на фоне НАХТ более 50 %, что составляет 94,4 %, чувствительность метода – 58,6 %; специфичность – 94,1 % (табл. 2).

При анализе общей группы больных у 34 пациентов в опухолевой ткани определялся хотя бы один или любое другое количество изучаемых маркеров. У 85,3 % из них (29 из 34) в ответ на предоперационное лечение была зарегистрирована регрессия новообразования более 50 %, и только у 14,7 % (5 из 34) пациенток имело место прогрессирование заболевания. У остальных 12 пациенток предоперационное лечение ни в одном случае не

было эффективно (уровень доверительной вероятности по критерию Фишера $p=1,59 \times 10^{-7}$). Чувствительность данного подхода составила 100 %, специфичность – 70,6 % (рис. 2).

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность антрациклинсодержащих схем НАХТ у больных раком молочной железы ассоциирована не только с высоким исходным уровнем *TOR2a*, но и с наличием в опухолевой ткани ряда генетических маркеров, таких как делеция локусов генов *ABC*: *ABCB1*(7q21.1), *ABCB3*(6p21.32), а также хромосомных aberrаций в регионах ДНК, не связанных напрямую с генами *ABC*, – делеция 18p11.21; 11q22.1 локусов и амплификация 1q24.1–43, что позволяет рассматривать их в качестве информативных предсказательных параметров. Наиболее значимым результатом проведенной работы, на наш взгляд, является тот факт, что наличие хотя бы одного из представленных генетических маркеров позволяет не только предсказать высокую эффективность предоперационного лечения антрациклинами, но и имеет чувствительность, равную 100 %, при достаточно высокой специфичности – 70,6 %. Таким образом, применение описанного выше подхода в клинической практике целесообразно при определении показаний к назначению НАХТ антрациклинами у больных раком молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Echoute K., Sparreboom A., Burger H., Franke R.M., Schiavon G., Verweij J., Loos W.J., Wiemer E.A., Mathijssen R.H. Drug transporters and imatinib treatment: implications for clinical practice // Clin. Cancer Res. 2011. Vol. 17 (3). P. 406–415. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2250.
2. Gillet J.P., Gottesman M.M. Overcoming multidrug resistance in cancer: 35 years after the discovery of ABCB1 // Drug Resist Updat. 2012. Vol. 15 (1–2). P. 2–4. doi: 10.1016/j.drug.2012.03.001.
3. Han S., Park K., Shin E., Kim H.J., Kim J.Y., Kim J.Y., Gwak G. Genomic change of chromosome 8 predicts the response to taxane-based neoadjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer // Oncol. Reports. 2010. Vol. 24 (1). P. 121–128.
4. Han W., Woo J.H., Yu J.H., Lee M.J., Moon H.G., Kang D., Noh D.Y. Common genetic variants associated with breast cancer in Korean women and differential susceptibility according to intrinsic subtype // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2011. Vol. 20 (5). P. 793–798. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1282.
5. Kaufmann M., von Minckwitz G., Mamounas E.P., Cameron D., Carey L.A., Cristofanilli M., Denkert C., Eiermann W., Gnant M., Harris J.R., Karn T., Liedtke C., Mauri D., Rouzier R., Ruckhaeberle E., Semiglazov V., Symmans W.F., Tutt A., Puztai L. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer // Ann. Surg. Oncol. 2012. Vol. 19 (5). P. 1508–1516. doi: 10.1245/s10434-011-2108-2.
6. Kawachi K., Sasaki T., Murakami A., Ishikawa T., Kito A., Ota I., Shimizu D., Nozawa A., Nagashima Y., Machinami R., Aoki I. The topoisomerase II alpha gene status in primary breast cancer is a predictive marker of the response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy // Pathol. Res. Pract. 2010. Vol. 206 (3). P. 156–162. doi: 10.1016/j.prp.2009.10.009.
7. Konecny G.E., Pauletti C., Untch M., Wang H.-J., Modus V., Kulin W., Thomssen C., Harbeck N., Wang L., Apple S., Janicke F., Slamon D.J. Association between HER2, TOP2A, and response to anthracycline-based preoperative chemotherapy in high-risk primary breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2010. Vol. 120. P. 481–489. doi: 10.1007/s10549-010-0744-z.
8. Litviakov N., Cherdynseva N., Tsyganov M., Denisov E., Garbukov E., Merzliakova M., Volkomorov V., Vtorushin S., Zavyalova M., Slonimskaya E. Changing the expression vector of multidrug resistance genes is related to neoadjuvant chemotherapy response // Cancer Chemother. Pharmacol. 2013. Vol. 71 (1). P. 153–163. doi: 10.1007/s00280-012-1992-x.
9. Litviakov N.V., Cherdynseva N.V., Tsyganov N.V., Slonimskaya E.M., Ibragimova M.K., Kazantseva P.V., Kzhyskowska J., Choinzonov E.L. Deletions of multidrug resistance gene loci in breast cancer leads to the down-regulation of its expression and predict tumor response to neoadjuvant chemotherapy // Oncotarget. 2016. Vol. 7 (7). P. 7829–7841. doi: 10.18632/oncotarget.6953.
10. Miller M., Ottesen R.A., Niland J.C., Kruper L., Chen S.L., Vito C. Tumor response ratio predicts overall survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy // Ann. Surg. Oncol. 2014. Vol. 21. P. 3317–3323. doi: 10.1245/s10434-014-3922-0.
11. Miyoshi Y., Kurosumi M., Kurebayashi J., Matsuura N., Takahashi M., Tokunaga E., Egawa C., Masuda N., Kono S., Morimoto K., Kim S.J., Okishiro M., Yanagisawa T., Ueda S., Taguchi T., Tamaki Y., Noguchi S. Predictive factors for anthracycline-based chemotherapy for human breast cancer // Breast Cancer. 2010. Vol. 17 (2). P. 103–109. doi: 10.1007/s12282-009-0152-6.
12. O'Driscoll L., Chynes M. Molecular markers of multiple drug resistance in breast cancer // Chemotherapy. 2006. Vol. 52 (3). P. 125–129.
13. Schinkel A.H., Jonker J.W. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview // Adv. Drug Deliv. Rev. 2012. Vol. 64. P. 138–153.
14. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C., Rajan R., Kuerer H., Valero V., Assad L., Poniecka A., Hennessy B., Green M., Buzdar A.U., Singletary S.E., Hortobagyi G.N., Puztai L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25 (28). P. 4414–4422.
15. Szakacs G., Paterson J.K., Ludwig J.A., Booth-Gentle C., Gottesman M.M. Targeting multidrug resistance in cancer // Nat. Rev. Drug Discov. 2006. Vol. 5 (3). P. 219–234.
16. Von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U., Costa S.D., Eidtmann H., Fasching P.A., Gerber B., Eiermann W., Hilfrich J., Huober J., Jackisch C., Kaufmann M., Konecny C., Denkert C., Nekljudova V., Mehta K., Loibl S. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30 (15). P. 1796–1804. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595.
17. Wikman H., Sielaff-Frimpong B., Kropidlowski J., Witzel I., Milde-Langosch K., Sauter G., Westphal M., Lamszus K., Pantel K. Clinical Relevance of Loss of 11p15 in Primary and Metastatic Breast Cancer: Association with Loss of PRKCDPB Expression in Brain Metastases // PLoS ONE. 2012. Vol. 7 (10): e47537. doi: 10.1371/journal.pone.0047537.

Поступила 15.01.16.
Принята в печать 29.02.16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Казанцева Полина Вадимовна, аспирант отделения общей онкологии. Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: polydoctor@yandex.ru. SPIN-код автора: 7881-6259.

Цыганов Матвей Михайлович, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: TsyganovMM@yandex.ru. SPIN-код: 1253-0240.

Слонимская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением общей онкологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-код: 7763-6417.

Литвяков Николай Васильевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией онковирусологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: nvlitv72@yandex.ru. SPIN-код: 2546-0181.

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5344-0990.

Ибрагимова Марина Константиновна, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: imk1805@yandex.ru. SPIN-код: 2340-1628.

Дорошенко Артем Васильевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общей онкологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: doroshenko@sibmail.com. SPIN-код: 7874-7606.

Тарабановская Наталья Анатольевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: tarabanovskaya@inbox.ru. SPIN-код: 7481-2159.

Паталяк Станислав Викторович, кандидат медицинских наук, младший сотрудник отделения общей онкологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: Patalyak@gmail.com. SPIN-код: 8497-1750.

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

MOLECULAR-GENETIC MARKERS OF RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH ANTHRACYCLINES IN BREAST CANCER PATIENTS

P.V. Kazantseva¹, M.M. Tsyganov^{1,3}, E.M. Slonimskaya², N.V. Litvyakov^{1,3}, H.B. Cherdyntseva¹, M.K. Ibragimova^{1,3}, A.V. Doroshenko¹, N.A. Tarabanovskaya¹, S.V. Patalyak¹

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

National Research Tomsk State University, Tomsk³

5, Kooperativny per., 634009-Tomsk, e-mail: polydoctor@yandex.ru¹

Abstract

The purpose of the study: to evaluate the response to neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy depending on the presence of deletions and amplifications of different chromosomal loci and the expression level of topoisomerase 2a in tumor tissue of breast cancer patients. **Materials and methods.** The study included 46 patients with stage T₂₋₄N₀₋₃M₀ breast cancer, who received 2–6 cycles of neoadjuvant chemotherapy with FAC and CAX regimens. **Results.** The relationship between the expression level of Top2a>5, deletions of ABCB1, ABCB3, 18p11.21, 11q22.1 loci and amplification of 1q24.1-43 and the response to preoperative treatment was found. Of the 34 patients having at least one of these markers in the tumor tissue, 85.3 % of them demonstrated partial response to neoadjuvant chemotherapy (> 50 % reduction of tumor) and 14.7 % had stable disease and disease progression. No above markers were found in the tumor tissue of 12 patients, who did not respond to preoperative treatment. **Conclusion.** High levels of Top2a>5 expression, deletions of ABCB1, ABCB3, 18p11.21, 11q22.1 loci and 1q24.1-43 amplification were shown to be predictive markers of response to neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. The presence of at least one of these markers allowed us to predict response to preoperative treatment in 85 % of cases.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, predictive markers, level of Top2a>5 expression, deletion of ABC-transporter genes, DNA copy number variations.

REFERENCES

1. Eechoute K., Sparreboom A., Burger H., Franke R.M., Schiavon G., Verweij J., Loos W.J., Wiemer E.A., Mathijssen R.H. Drug transporters and imatinib treatment: implications for clinical practice // Clin. Cancer Res. 2011. Vol. 17 (3). P. 406–415. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2250.
2. Gillet J.P., Gottesman M.M. Overcoming multidrug resistance in cancer: 35 years after the discovery of ABCB1 // Drug Resist Updat. 2012. Vol. 15 (1–2). P. 2–4. doi: 10.1016/j.drug.2012.03.001.
3. Han S., Park K., Shin E., Kim H.J., Kim J.Y., Kim J.Y., Gwak G. Genomic change of chromosome 8 predicts the response to taxane-based neoadjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer // Oncol. Reports. 2010. Vol. 24 (1). P. 121–128.
4. Han W., Woo J.H., Yu J.H., Lee M.J., Moon H.G., Kang D., Noh D.Y. Common genetic variants associated with breast cancer in Korean women and differential susceptibility according to intrinsic subtype // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2011. Vol. 20 (5). P. 793–798. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1282.
5. Kaufmann M., von Minckwitz G., Mamounas E.P., Cameron D., Carey L.A., Cristofanilli M., Denkert C., Eiermann W., Gnant M., Harris J.R., Karn T., Liedtke C., Mauri D., Rouzier R., Ruckhaeberle E., Semiglazov V., Symmans W.F., Tutt A., Puszta L. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer // Ann. Surg. Oncol. 2012. Vol. 19 (5). P. 1508–1516. doi: 10.1245/s10434-011-2108-2.
6. Kawachi K., Sasaki T., Murakami A., Ishikawa T., Kito A., Ota I., Shimizu D., Nozawa A., Nagashima Y., Machinami R., Aoki I. The topoisomerase II alpha gene status in primary breast cancer is a predictive marker of the response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy // Pathol. Res. Pract. 2010. Vol. 206 (3). P. 156–162. doi: 10.1016/j.prp.2009.10.009.
7. Konecny G.E., Pauletti C., Untch M., Wang H.-J., Modus V., Kulin W., Thomssen C., Harbeck N., Wang L., Apple S., Janicke F., Slamon D.J. Association between HER2, TOP2A, and response to anthracycline-based preoperative chemotherapy in high-risk primary breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2010. Vol. 120. P. 481–489. doi: 10.1007/s10549-010-0744-z.
8. Litviakov N., Cherdyntseva N., Tsyganov M., Denisov E., Garbukov E., Merzliakova M., Volkovorov V., Vtorushin S., Zavyalova M., Slonimskaya E. Changing the expression vector of multidrug resistance genes is related to neoadjuvant chemotherapy response // Cancer Chemother. Pharmacol. 2013. Vol. 71 (1). P. 153–163. doi: 10.1007/s00280-012-1992-x.
9. Litviakov N.V., Cherdyntseva N.V., Tsyganov N.V., Slonimskaya E.M., Ibragimova M.K., Kazantseva P.V., Kzhyshkowska J., Choinzonov E.L. Deletions of multidrug resistance gene loci in breast cancer leads to the down-regulation of its expression and predict tumor response to neoadjuvant chemotherapy // Oncotarget. 2016. Vol. 7 (7). P. 7829–7841. doi: 10.18632/oncotarget.6953.
10. Miller M., Ottesen R.A., Niland J.C., Kruper L., Chen S.L., Vito C. Tumor response ratio predicts overall survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy // Ann. Surg. Oncol. 2014. Vol. 21. P. 3317–3323. doi: 10.1245/s10434-014-3922-0.
11. Miyoshi Y., Kurosumi M., Kurebayashi J., Matsuura N., Takahashi M., Tokunaga E., Egawa C., Masuda N., Kono S., Morimoto K., Kim S.J., Okishiro M., Yanagisawa T., Ueda S., Taguchi T., Tamaki Y., Noguchi S. Predictive factors for anthracycline-based chemotherapy for human breast cancer // Breast Cancer. 2010. Vol. 17 (2). P. 103–109. doi: 10.1007/s12282-009-0152-6.
12. O'Driscoll L., Clynes M. Molecular markers of multiple drug resistance in breast cancer // Chemotherapy. 2006. Vol. 52 (3). P. 125–129.
13. Schinkel A.H., Jonker J.W. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview // Adv. Drug Deliv. Rev. 2012. Vol. 64. P. 138–153.
14. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C., Rajan R., Kuerer H., Valero V., Assad L., Poniecka A., Hennesy B., Green M., Buzdar A.U., Singletary S.E., Hortobagyi G.N., Puszta L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25 (28). P. 4414–4422.
15. Szakacs G., Paterson J.K., Ludwig J.A., Booth-Genthe C., Gottesman M.M. Targeting multidrug resistance in cancer // Nat. Rev. Drug Discov. 2006. Vol. 5 (3). P. 219–234.
16. Von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U., Costa S.D., Eidtmann H., Fasching P.A., Gerber B., Eiermann W., Hilfrich J., Huober J., Jackisch C., Kaufmann M., Konecny C., Denkert C., Nekljudova V., Mehta K., Loibl S. Definition and impact of pathologic complete response

on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30 (15). P. 1796–1804. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595.

17. Wikman H., Sielaff-Frimpong B., Kropidowski J., Witzel I., Milde-Langosch K., Sauter G., Westphal M., Lamszus K., Pantel K. Clinical

Relevance of Loss of 11p15 in Primary and Metastatic Breast Cancer: Association with Loss of PRKCDBP Expression in Brain Metastases // PLoS ONE. 2012. Vol. 7 (10): e47537. doi: 10.1371/journal.pone.0047537.

Received 15.01.16.

Accepted 29.02.16.

ABOUT THE AUTHORS

Kazantseva Polina V., Postgraduate student, Department of General Oncology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: polydoctor@yandex.ru. SPIN-code: 7881-6259.

Tsyganov Matvey M., Junior Research, Laboratory of Viral Oncology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: TsyganovMM@yandex.ru. SPIN-code: 1253-0240.

Slonimskaya Elena M., MD, DSc Professor, Head of General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-code: 7763-6417.

Litviakov Nikolay V., DSc, Head of Laboratory of Viral Oncology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: nvlitv72@yandex.ru. SPIN-code: 2546-0181.

Cherdyntseva Nadezhda V., DSc Professor, Deputy Director for Basic Science, Head of Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5344-0990.

Ibragimova Marina K., Junior Research, Laboratory of Viral Oncology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: imk1805@yandex.ru. SPIN-code: 2340-1628.

Doroshenko Artem V., MD, PhD Researcher, Department of General Oncology Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: doroshenko@sibmail.com. SPIN-code: 7874-7606.

Tarabanovskaya Natalia A., MD, PhD Junior Research, Department of General Oncology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: tarabanovskaya@inbox.ru. SPIN- code: 7481-2159.

Patalyak Stanislav V., MD, PhD Junior Research, Department of General Oncology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: Patalyak@gmail.com. SPIN-code: 8497-1750.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

АНАЛИЗ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *KRAS* И *BRAF* ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ И ПРЯМОЙ КИШКИ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Е.Е. Писарева¹, Л.Н. Любченко², С.П. Коваленко¹, В.А. Шаманин¹

НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, г. Новосибирск¹

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва²

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2/12, e-mail: katerina.pisareva@mail.ru¹

Аннотация

Образцы опухоли толстой и прямой кишки (РТПК) от российских пациентов на наличие мутаций в генах *KRAS* и *BRAF* исследовали с помощью двух высокочувствительных методов анализа: аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени (ас-рв ПЦР) и секвенирования по Сэнгеру с блокированием аллеля дикого типа. **Материал и методы.** В качестве материала для исследования использовали срезы свежемороженой и фиксированной в формалине и заключенной в парафин ткани опухоли от 80 пациентов. На гистологическом исследовании было определено содержание опухолевых клеток в каждом образце. Образцы были протестированы методом ас-рв ПЦР на мутации в гене *KRAS* (G12C, G12S, G12R, G12V, G12D, G12A, G13D) и мутации *BRAF*V600E. Затем была проведена амплификация ДНК образцов в присутствии олигонуклеотида, блокирующего амплификацию аллеля *KRAS* дикого типа с дальнейшим секвенированием ДНК по Сэнгеру. **Результаты.** По данным гистологического заключения из 80 образцов низкое содержание опухолевых клеток (<20 %) было обнаружено в 5 (6 %) случаях. В модельных экспериментах оба метода анализа позволяли детектировать 5 % аллеля с мутацией. Мутации в генах *KRAS* и *BRAF* были обнаружены в 37 (46 %) и 3 (3,8 %) случаях соответственно. Совпадение результатов анализа с помощью обоих методов произошло в 79 (98,8 %) случаях. Расхождение результатов анализа для одного образца связано с тем, что секвенирование ДНК по Сэнгеру обнаружило мутацию *KRAS*G13R, тогда как ас-рв ПЦР не включала методику детекции этой мутации. Кроме того, мутация в гене *KRAS* была обнаружена в 2 образцах с низким содержанием опухолевых клеток. Обнаружены 2 случая с несколькими мутациями: 1 образец с мутациями в гене *KRAS*G12V и G13D, а также 1 образец с мутациями *KRAS*G13D и *BRAF*V600E. **Заключение.** Частота мутаций при РТПК для мутаций в гене *KRAS* составила 46 %, для *BRAF* – 3,8 %. Показана сходимость результатов анализа с помощью ас-рв ПЦР и секвенирования по Сэнгеру в 98,8 %. Полученные данные о частотах мутаций согласуются с исследованиями в других странах. В исследовании впервые обнаружен образец РТПК, одновременно содержащий мутации *KRAS*G13D и *BRAF*V600E.

Ключевые слова: ПЦР в режиме реального времени, секвенирование по Сэнгеру, рак толстой и прямой кишки, мутации, *KRAS*, *BRAF*.

В России рак толстой и прямой кишки (РТПК) занимает третье место в структуре онкологической патологии. Заболеваемость в РФ составляет 10,4 чел. на 100 тыс. населения в год, при средней пятилетней выживаемости – 50 % [1]. В патогенезе данного заболевания главным является пролиферация эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника. Ранее было показано, что в 80 % случаев РТПК есть гиперэкспрессия EGFR, которая приводит к усиленному росту и делению клеток опухоли вследствие гиперактивации RAS-MAPK сигнального каскада [16]. Для лечения таких больных успешно применяются препараты на основе моноклональных антител к EGFR, которые, связываясь с ним на поверхности клетки, блокируют запуск сигнального каскада и таким

образом препятствуют росту и развитию опухоли [11]. Эффективность лечения этими препаратами зависит от молекулярно-генетических изменений в опухоли: статуса EGFR, наличия мутаций в других участниках сигнального каскада – онкогенах *KRAS* и *BRAF* – и некоторых других факторов. При отсутствии мутаций в гене *KRAS* эффективность лечения РТПК очень высока, увеличивается средняя продолжительность жизни, уменьшается количество рецидивов. В то же время при наличии в клетках опухоли активирующих мутаций в гене *KRAS* использование анти-EGFR антител не приводит к положительным результатам [13]. В 30–40 % случаев РТПК выявляются следующие мутации в 12 и 13 кодонах *KRAS* (85–90 %), которые коррелируют с резистентностью опухолей к анти-EGFR терапии:

G12C, G12S, G12R, G12A, G12V, G12D, G13D. Значительно реже выявляются мутации в кодонах 61 (5 %) и 146 (5 %) [13, 19]. Таким образом, тест на наличие мутации гена *KRAS* необходим пациентам с РТПК для оценки возможности применения таргетной терапии анти-EGFR антителами [13, 19]. Активирующие мутации *BRAF* встречаются, по разным данным, в 5–15 % случаев РТПК, в 95 % случаев это мутация V600E [2–4, 21]. Существуют противоречивые данные о предсказательной роли мутации *BRAFV600E* в отношении ответа опухоли на анти-EGFR терапию и прогностической значимости в отношении прогрессирования заболевания [7, 8, 12, 17]. В настоящее время имеются немногочисленные исследования частоты мутаций в гене *KRAS* и одно исследование мутаций в гене *BRAF* при РТПК у российских пациентов [2–4, 21].

Соматические мутации возникают в клетках опухоли, которые всегда окружены нормальной тканью. Для гистологического исследования, как правило, берется часть опухолевой и нормальной ткани для приготовления фиксированной в формалине и заключенной в парафин (ФФЗП) ткани в виде блоков. Срезы блоков далее окрашиваются для определения типа опухоли и относительного содержания опухолевых клеток, и несколько срезов используются для выделения ДНК. Для анализа соматических мутаций в ДНК опухоли необходим высокочувствительный метод, позволяющий обнаруживать ДНК с мутацией при содержании минимального количества (5–10 %) опухолевых клеток в образце на фоне ДНК дикого типа из нормальной ткани. В большинстве исследований соматических мутаций используется метод секвенирования по Сэнгеру, который детектирует мутацию только при ее содержании в образце более 20 %, что может привести к ложноотрицательным результатам при меньшем содержании ДНК с мутацией в образце [10, 18]. В некоторых случаях эта проблема может быть решена с помощью макродиссекции опухолевой ткани для обогащения опухолевыми клетками, однако в случае диффузного расположения опухолевых клеток выполнить макродиссекцию не представляется возможным. Для точного анализа мутационного статуса всех опухолей необходим более чувствительный метод. Метод аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени (ас-рв ПЦР) обладает высокой чувствительностью и позволяет выявлять мутацию при наличии всего 1–5 % ДНК с мутацией в образце [14].

Целью исследования является анализ частот и спектра мутаций в 12 и 13 кодонах гена *KRAS* и мутации *BRAFV600E* при РТПК у российских пациентов с помощью высокочувствительных методов анализа.

Материалы и методы

Проводили анализ образцов опухолей от 80 российских больных РТПК из НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и онкологических диспансеров г. Новосибирска. Группа больных состояла из 49 женщин и 31 мужчины в возрасте 24–85 лет (средний возраст – 60,9 года).

Образцы ткани РТПК (n=80), фиксированной в формалине и заключенной в парафин (n=26) и замороженной (n=54), были предоставлены Российским онкологическим научным центром им. Н.Н. Блохина (n=72) и онкологическими диспансерами г. Новосибирска (n=8). Окрашенные срезы ФФЗП ткани были исследованы патоморфологом для определения количества опухолевых клеток. ДНК из замороженной ткани выделяли с помощью набора «QIAampDNA tissue MiniKit» (Qiagen, Германия), предварительно подвергнув образцы ручной макродиссекции для обогащения раковыми клетками. ДНК из срезов ФФЗП ткани выделяли с помощью набора «RealLineFFPETextraction100» («БиоЛинк», РФ) без предварительной макродиссекции.

Анализ мутаций *KRAS* проводили, тестируя образцы в ас-рв ПЦР, используя набор реагентов «KRAS-7M» («БиоЛинк», РФ), который позволяет обнаруживать наиболее частые мутации 12 и 13 кодонов гена *KRAS*. Анализ мутации *BRAFV600E* также проводили с помощью ас-рв ПЦР, используя набор реагентов «BRAFV600E» («БиоЛинк», РФ). Данные тестирования были валидированы с помощью секвенирования.

Набор «KRAS-7M» позволяет проводить анализ мутаций 12 и 13 кодонов гена *KRAS* методом ас-рв ПЦР для определения наиболее распространенных мутаций: G12C, G12S, G12R, G12V, G12D, G12A и G13D. Диагностика с помощью этого метода возможна, если содержание ДНК с мутацией составляет более 5 %. При этом образец ДНК тестируется в отдельной для каждой мутации реакции, содержащей специфичные праймеры. В каждом эксперименте тестируется положительный стандарт, содержащий 5 % ДНК с мутацией. Полученные кривые амплификации и значения *Ct* для образца ДНК сравниваются с таковыми для положительного стандарта для определения наличия или отсутствия мутации в исследуемом образце. Анализ мутации *BRAFV600E* проводили также методом ас-рв ПЦР с помощью набора реагентов «BRAF-V600E». Метод позволяет детектировать наличие мутации при ее содержании в образце более 1 % [15]. Анализ методом ас-рв ПЦР проводили, используя амплификатор «CFX96 Real-Time PCR detection System» (BioRad, США).

Секвенирование ДНК по Сэнгеру проводили для анализа мутаций в 12 и 13 кодонах гена *KRAS*. Продукт ПЦР для секвенирования получали с помощью набора «KRAS-HiSenSeq» («БиоЛинк»,

РФ), который содержит реагенты для амплификации участка гена *KRAS*, включающего 12 и 13 кодоны. Амплификация происходит в присутствии олигонуклеотида, имеющего последовательность 12 и 13 кодонов *KRAS* дикого типа и поэтому связывающегося преимущественно с ДНК без мутации, что приводит к ингибированию амплификации ДНК дикого типа и увеличению амплификации ДНК с мутацией [5]. Благодаря обогащению мутантным аллелем в ходе ПЦР становится возможным детектировать мутацию при ее содержании в образце ДНК более 5 % (данные будут опубликованы дополнительно). Продукты амплификации очищали, используя набор реагентов QIA quick Gel Extraction Kit (Qiagen, Германия), и далее проводили секвенирующую реакцию, используя набор реагентов Big Dye Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США). Продукты секвенирующей реакции очищали с помощью набора реагентов Dye Ex2.0 Spin Kit (Qiagen, Германия) и далее анализировали на автоматическом секвенаторе 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США).

Данное исследование соответствует гуманистическим и этическим нормам (Хельсинкская декларация, 2000, Директивы Европейского Сообщества 86/609 EC), о чем имеется заключение комитета по биомедицинской этике ФГБУ «НИИ МБ» СО РАМН от 23.10.2012.

Результаты и обсуждение

В данной работе мутации в генах *KRAS* и *BRAF* анализировали с помощью высокочувствительного метода ас-рв ПЦР с использованием наборов «*KRAS*-7М» и «*BRAF*-V600E». Наборы содержат несколько пар аллель-специфичных праймеров. Такие праймеры на своем 3'-конце содержат последовательность, специфичную к исследуемому аллелю дикого типа или мутантному аллелю, а также TaqMan-зонд для детекции сигнала амплификации в режиме реального времени. При тестировании образцов ДНК со специфичными к мутации праймерами кривая амплификации появляется только при наличии в образце ДНК с мутацией. Если об-

разец ДНК не содержит мутации, то эффективность амплификации снижается, что приводит к отсутствию кривой или ее отставанию от кривой ДНК с мутацией на 5 и более циклов. Такой метод анализа мутаций позволяет детектировать мутации в генах *KRAS* и *BRAF* с чувствительностью 1–5 %. Подтверждение результатов ПЦР проводили с помощью секвенирования по Сэнгеру. В данной работе для увеличения чувствительности метода был использован набор реагентов «*KRAS*-HiSenSeq», который позволяет проводить амплификацию участка гена *KRAS* с обогащением мутантным аллелем, что увеличивает чувствительность метода до 5 %.

Среди исследованных 80 образцов РТПК содержание опухолевых клеток после макродиссекции составляло 5–80 %. В 5 (6 %) случаях опухолевых клеток в образцах было менее 20 %. Возможно, эти образцы не могут быть корректно генотипированы даже после макродиссекции при использовании традиционных методов секвенирования, однако генотипирование таких образцов вполне возможно с использованием в работе методов повышенной чувствительности.

В данной работе все 80 образцов ДНК РТПК были протестированы на мутации в 12 и 13 кодонах гена *KRAS* с помощью ас-рв ПЦР. Для всех образцов получены данные секвенирования участка гена с 12 и 13 кодонами *KRAS* для подтверждения результатов ПЦР. В итоге активирующие мутации *KRAS* обнаружены в 37 (46 %) случаях РТПК (таблица). Из 5 образцов с низким содержанием опухолевых клеток мутация была обнаружена в 2 случаях. При анализе таких образцов традиционным секвенированием по Сэнгеру могли быть получены ложноотрицательные результаты.

Наиболее часто встречающимися мутациями являются G12D (15 %) и G12V (13 %), что согласуется с исследованиями частот мутаций *KRAS* в других странах [5, 9, 20]. В исследованной выборке не было обнаружено случаев с мутацией *KRAS*G12R. По данным исследований в других странах, частота этой мутации составляет 1–2 % [9, 20]. Образец ДНК из РТПК № 62, полученный из замороженного опухолевого материала, содер-

Таблица

Результаты анализа образцов РТПК на мутации в гене *KRAS*

Аллель <i>KRAS</i>	Количество образцов
Дикий тип	43 (54 %)
Мутация 12 и 13 кодона	37 (46 %)
Мутация G12D	10 (13 %)
Мутация G12V	5 (6 %)
Мутация G12C	4 (5 %)
Мутация G12A	3 (4 %)
Мутация G12S	2 (3 %)
Мутация G13D	12 (15 %)
Мутация G13R	1 (1 %)
Всего	80 (100 %)

жал одновременно две мутации: G12V и G13D. Возможно, наличие одновременно двух мутаций связано с гетерогенностью опухоли вследствие поликлональности, где присутствует несколько клеточных популяций с разным генетическим профилем [6]. Образец ДНК № 39 содержал мутацию KRASG13R, которая была выявлена с помощью секвенирования по Сэнгеру, но не была определена методом ас-рв ПЦР, так как в наборе реактивов «KRAS-7М» не предусмотрена соответствующая аллель-специфическая реакция для детекции этой мутации. Поэтому для обнаружения всех редких вариантов мутаций в 12 и 13 кодонах гена KRAS может быть рекомендовано секвенирование ДНК по Сэнгеру с обогащением мутантным аллелем.

В более ранних исследованиях показано, что около 10 % образцов могут иметь расхождения в результатах анализа при тестировании обычным секвенированием по Сэнгеру и более чувствительными методами [10]. В нашем исследовании не было расхождений результатов анализа мутаций в гене KRAS для выборки из 80 образцов благодаря использованию высокочувствительных методов анализа.

Все 80 образцов ДНК из РТПК были протестированы на наличие мутации BRAFV600E методом ас-рв ПЦР. Частота мутации составила 3,8 % (3/80), что согласуется с недавним исследованием в российской популяции, где частота составила 2,7 % (5/195) [21], однако несколько ниже

частоты мутации BRAFV600E, обнаруженной в других странах [7, 8, 12, 17]. Образец РТПК № 10 при тестировании оказался положительным на мутацию KRASG13D и BRAFV600E. В других исследованиях таких случаев обнаружено не было, и поэтому предполагалось, что мутации KRAS и BRAF являются взаимоисключающими [3]. Возможно, это связано с низкой частотой мутаций BRAF при РТПК и поэтому невысокой вероятностью появления опухоли одновременно с двумя мутациями KRAS и BRAF. Кроме того, нельзя исключать и ложноотрицательные результаты, полученные из-за недостаточной чувствительности используемых методов анализа.

Заключение

Проведен анализ 80 образцов РТПК на мутации 12 и 13 кодонов гена KRAS и мутацию BRAFV600E с помощью высокочувствительных методов ас-рв ПЦР и секвенирования по Сэнгеру с обогащением мутантным аллелем. Данные тестирования образцов двумя высокочувствительными методами совпали в 100 % случаев для 7 наиболее частых мутаций в 12 и 13 кодонах гена KRAS. Частота мутаций для мутаций в гене KRAS составила 46 %, для BRAF – 3,8 %. Полученные данные согласуются с исследованиями в других странах. В исследовании впервые обнаружен образец, одновременно содержащий мутации KRASG13D и BRAFV600E.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. С. 1–15.
2. Кит О.И., Водолажский Д.И., Дваденко К.В., Гудуева Е.Н., Кутин Д.С., Геворкян Ю.А., Владимиров Л.Ю. Частота мутаций в гене KRAS в различных клинических группах пациентов юга России с колоректальным раком // Медицинская генетика. 2014. Т. 13, № 12 (150). С. 35–41.
3. Мазуренко Н.Н., Гагарин И.М., Цыганова И.В., Мочальникова В.В., Бредер В.В., Горбунова В.А. Частота и спектр мутаций KRAS в метастатическом колоректальном раке // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59, № 6. С. 751–755.
4. Шубин В.П., Поспехова Н.И., Цуканов А.С., Рыбаков Е.Г., Панина М.В., Сушков О.И., Ачкасов С.И., Жданкина С.Н., Кашиников В.Н., Фролов С.А., Шельгин Ю.А. Частота и спектр мутаций в гене KRAS при раке толстой кишки различной локализации и раке анального канала // Медицинская генетика. 2014. Т. 13, № 5 (143). С. 31–35.
5. Arcila M., Lau C., Nafa K., Ladanyi M. Detection of KRAS and BRAF mutations in colorectal carcinoma roles for high-sensitivity locked nucleic acid-PCR sequencing and broad-spectrum mass spectrometry genotyping // J. Mol. Diagn. 2011. Vol. 13 (1). P. 64–73. doi: 10.1016/j.jmoldx.2010.11.005.
6. Blanco-Calvo M., Concha A., Figueroa A., Garrido F., Valladares-Ayerbes M. Colorectal Cancer Classification and Cell Heterogeneity: A Systems Oncology Approach // Int. J. Mol. Sci. 2015. Vol. 16 (6). P. 13610–13632. doi: 10.3390/ijms160613610.
7. De Roock W., Claes B., Bernasconi D., De Schutter J., Biesmans B., Fountzilas G., Kalogeris K.T., Kotoula V., Papamichael D., Laurent-Puig P., Penault-Llorca F., Rougier P., Vincenzi B., Santini D., Tonini G., Capuzzo 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.
8. Di Nicolantonio F., Martini M., Molinari F., Sartore-Bianchi A., Arena S., Saletti P., De Dosso S., Mazzucchelli L., Frattini M., Siena S., Bardelli A. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (35). P. 5705–5712. doi: 10.1200/JCO.2008.18.0786.
9. Jakovljevic K., Malisic E., Cavic M., Krivokuca A., Dobricic J., Jankovic R. KRAS and BRAF mutations in Serbian patients with colorectal cancer // J. BUON. 2012. Vol. 17 (3). P. 575–580.
10. Jancik S., Drabek J., Berkovcova J., Xu Y.Z., Stankova M., Klein J., Kolek V., Skarda J., Tichy T., Grygarkova I., Radzioch D., Hajdich M. A comparison of Direct sequencing, Pyrosequencing, High resolution melting analysis, TheraScreen DxS, and the K-ras StripAssay for detecting KRAS mutations in non small cell lung carcinomas // J. Exp. Clin. Cancer Res. 2012. Vol. 31. P. 79. doi: 10.1186/1756-9966-31-79.
11. Jean G.W., Shah S.R. Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer // Pharmacotherapy. 2008. Vol. 28 (6). P. 742–754. doi: 10.1592/phco.28.6.742.
12. Laurent-Puig P., Cayre A., Manceau G., Buc E., Bachel J.B., Lecomte T., Rougier P., Lievre A., Landi B., Boige V., Ducreux M., Ychou M., Bibeau F., Bouché O., Reid J., Stone S., Penault-Llorca F. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27 (35). P. 5924–5930. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6796.
13. Lièvre A., Bachel J.B., Le Corre D., Boige V., Landi B., Emile J.F., Côté J.F., Tamasic 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.
14. Milbury C.A., Li J., Makrigiorgos G.M. PCR-based methods for the enrichment of minority alleles and mutations // Clin. Chem. 2009. Vol. 55 (4). P. 632–640. doi: 10.1373/clinchem.2008.113035.
15. Pisareva E., Gutkina N., Kovalenko S., Kuehnappfel S., Hartmann A., Heinzerling L., Schneider-Stock R., Lyubchenko L., Shamanin V.A. Sensitive allele-specific real-time PCR test for mutations in BRAF codon V600 in skin melanoma // Melanoma Res. 2014. Vol. 24 (4). P. 322–331. doi: 10.1097/CMR.0000000000000090.
16. Porebska I., Harlozińska A., Bojarowski T. Expression of the tyrosine kinase activity growth factor receptors (EGFR, ERB B2, ERB

B3) in colorectal adenocarcinomas and adenomas // *Tumour Biol.* 2000. Vol. 21 (2). P. 105–115.

17. Samowitz W.S., Sweeney C., Herrick J., Albertsen H., Levin T.R., Murtaugh M.A., Wolff R.K., Slattery M.L. Poor Survival Associated with the BRAF V600E Mutation in Microsatellite-Stable Colon Cancers // *Cancer Res.* 2005. Vol. 65 (14). P. 6063–6069.

18. Tsiatis A.C., Norris-Kirby A., Rich R.G., Hafez M.J., Gocke C.D., Eshleman J.R., Murphy K.M. Comparison of Sanger sequencing, pyrosequencing, and melting curve analysis for the detection of KRAS mutations: diagnostic and clinical implications // *J. Mol. Diagn.* 2010. Vol. 12 (4). P. 425–432. doi: 10.2353/jmoldx.2010.090188.

19. van Krieken J.H., Jung A., Kirchner T., Carneiro F., Seruca R., Bosman F.T., Quirke P., Fléjou J.F., Plato Hansen T., de Hertogh G., Jares P., Langner C., Hoefer G., Ligtenberg M., Tiniakos D., Tejpar S., Bevilacqua G., Ensari A. KRAS mutation testing for predicting response

to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program // *Virchows Arch.* 2008. Vol. 453 (5). P. 417–431. doi: 10.1007/s00428-008-0665-y.

20. Wang D., Liang W., Duan X., Liu L., Shen H., Peng Y., Li B. Detection of KRAS gene mutations in colorectal carcinoma: a study of 6 364 patients // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2014. Vol. 43 (9). P. 583–587.

21. Yanus G.A., Belyaeva A.V., Ivantsov A.O., Kuligina E.Sh., Susptsin E.N., Mitiushkina 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., Imyaninov 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.

Поступила 23.07.15.

Принята в печать 10.12.15.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Писарева Екатерина Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории генно-инженерных методов исследования, НИИ молекулярной биологии и биофизики (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: katerina.pisareva@mail.ru. SPIN-код: 7151-5842.

Любченко Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: clingen@mail.ru. AuthorID: 140311.

Коваленко Сергей Петрович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией генно-инженерных методов исследования НИИ молекулярной биологии и биофизики (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: skoval@sibmail.ru. SPIN-код: 2272-6747.

Шаманин Владимир Александрович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории инженерных методов исследования НИИ молекулярной биологии и биофизики (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: shamanin@niimbb.ru. SPIN-код: 5669-0201.

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

ANALYSIS OF MUTATIONS IN KRAS AND BRAF GENES IN COLORECTAL CANCER IN RUSSIAN PATIENTS

E.E. Pisareva¹, L.N. Ljubchenko², S.P. Kovalenko¹, V.A. Shamanin¹

Institute of Molecular Biology and Biophysics, SB RAMS, Novosibirsk¹
Russian Cancer Research Center memory of N.N. Blokhin, Moscow²
2/12, Timakova Street, 630117-Novosibirsk, Russia, e-mail: katerina.pisareva@mail.ru¹

Mutations in *KRAS* and *BRAF* genes in 80 colorectal cancer (CRC) samples from Russian patients were tested using two methods: 1) allele-specific real-time PCR (as-rt PCR) and 2) wild-type blocking PCR with Sanger sequencing (WTBS). **Material and methods.** Sections of fresh frozen or formalin-fixed paraffin embedded tumor tissue from 80 patients were used in the study. Tumor tissue content was determined on H&E stained sections. Samples were first tested by as-rtPCR for common mutations of the *KRAS* gene (G12C, G12S, G12R, G12V, G12D, G12A, G13D) and mutations *BRAF*V600E. After that samples were evaluated in PCR with oligonucleotide blocking amplification of wild-type DNA for enrichment with mutant allele followed by Sanger sequencing of the PCR DNA (WTBS method). **Results.** In 5 (6.3 %) cases samples had low tumor tissue content (<20 %). In reconstruction experiments both methods detected 1–5 % mutant allele. Mutations of *KRAS* and *BRAF* genes were found in 37 (46 %) and 3 (3.8 %) of the clinical cases, respectively. Classification in to wild-type and mutant samples by both methods was in agreement in 79 (98.8 %) cases. A single case with rare mutation *KRAS*G13R was detected by WTBS, but was missed by as-rtPCR since this mutation is not included in the test. Of note, *KRAS* mutations were detected by both tests in two cases with low tumor content. Two cases were found with multiple mutations: one with *KRAS*G12V and G13D, and one with *KRAS*G13D and *BRAF*V600E. Conclusion. The frequency of mutations in CRC was 46 % for mutations in the *KRAS* gene, and 3.8 % for the *BRAF*. We showed 98.8% agreement in *KRAS* mutation detection by sensitive Sanger sequencing and as-rt PCR. The data on the frequencies of mutations are in agreement with studies in other countries. This is the first study to discover CRC case with multiple mutations *KRAS*G13D and *BRAF*V600E.

Key words: real-time PCR, Sanger sequencing, colorectal cancer, mutations, *KRAS*, *BRAF*.

REFERENCES

1. *Malignancies in Russia in 2011 (morbidity and mortality)* / Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrov. M., 2013. P. 1–15. [in Russian]
2. Kit O.I., Vodolazhskij D.I., Dvadenko K.V., Gudueva E.N., Kutlin D.S., Gevorgjan Ju.A., Vladimirova L.Ju. The frequency of mutations in KRAS in different clinical groups of patients with colorectal cancer of the south of Russia // *Medicinskaja genetika*. 2014. Vol. 13, № 12 (150). P. 35–41. [in Russian]
3. Mazurenko N.N., Gagarin I.M., Cyganova I.V., Mochal'nikova V.V., Breder V.V., Gorbunova V.A. The frequency and spectrum of mutations in KRAS in metastatic colorectal cancer // *Voprosy onkologii*. 2013. Vol. 59 (6). P. 751–755. [in Russian]
4. Shubin V.P., Pospelova N.I., Cukanov A.S., Rybakov E.G., Panina M.V., Sushkov O.I., Achkasov S.I., Zhdankina S.N., Kashnikov V.N., Frolov S.A., Shelygin Ju.A. The frequency and spectrum of mutations in the KRAS gene in colon cancer and cancer of different localization of the anal canal // *Medicinskaja genetika*. 2014. Vol. 13, № 5 (143). P. 31–35. [in Russian]
5. Arcila M., Lau C., Nafa K., Ladanyi M. Detection of KRAS and BRAF mutations in colorectal carcinoma roles for high-sensitivity locked nucleic acid-PCR sequencing and broad-spectrum mass spectrometry genotyping // *J. Mol. Diagn.* 2011. Vol. 13 (1). P. 64–73. doi: 10.1016/j.jmoldx.2010.11.005.
6. Blanco-Calvo M., Concha Á., Figueroa A., Garrido F., Valladares-Ayerbes M. Colorectal Cancer Classification and Cell Heterogeneity: A Systems Oncology Approach // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Vol. 16 (6). P. 13610–13632. doi: 10.3390/ijms160613610.
7. De Roock W., Claes B., Bernasconi D., De Schutter J., Biesmans B., Fountzilas G., Kalogeris 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.
8. Di Nicolantonio F., Martini M., Molinari F., Sartore-Bianchi A., Arena S., Saletti P., De Dosso S., Mazzucchelli L., Frattini M., Siena S., Bardelli A. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (35). P. 5705–5712. doi: 10.1200/JCO.2008.18.0786.
9. Jakovljevic K., Malisic E., Cavic M., Krivokuca A., Dobricic J., Jankovic R. KRAS and BRAF mutations in Serbian patients with colorectal cancer // *J. BUON*. 2012. Vol. 17 (3). P. 575–580.
10. Jancik S., Drabek J., Berkovcova J., Xu Y.Z., Stankova M., Klein J., Kolek V., Skarda J., Tichy T., Grygarkova I., Radzioch D., Hajdich M. A comparison of Direct sequencing, Pyrosequencing, High resolution melting analysis, TheraScreen DxS, and the K-ras StripAssay for detecting KRAS mutations in non small cell lung carcinomas // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2012. Vol. 31. P. 79. doi: 10.1186/1756-9966-31-79.
11. Jean G.W., Shah S.R. Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer // *Pharmacotherapy*. 2008. Vol. 28 (6). P. 742–754. doi: 10.1592/phco.28.6.742.
12. Laurent-Puig P., Cayre A., Manceau G., Buc E., Bachet J.B., Lecomte T., Rougier P., Lievre A., Landi B., Boige V., Ducreux M., Ychou M., Bibeau F., Bouché O., Reid J., Stone S., Penault-Llorca F. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (35). P. 5924–5930. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6796.
13. 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.
14. Milbury C.A., Li J., Makrigiorgos G.M. PCR-based methods for the enrichment of minority alleles and mutations // *Clin. Chem.* 2009. Vol. 55 (4). P. 632–640. doi: 10.1373/clinchem.2008.113035.
15. Pisareva E., Gutkina N., Kovalenko S., Kuehnappel S., Hartmann A., Heinzerling L., Schneider-Stock R., Lyubchenko L., Shamanin V.A. Sensitive allele-specific real-time PCR test for mutations in BRAF codon V600 in skin melanoma // *Melanoma Res.* 2014. Vol. 24 (4). P. 322–331. doi: 10.1097/CMR.0000000000000090.
16. Porebska I., Harlozińska A., Bojarowski T. Expression of the tyrosine kinase activity growth factor receptors (EGFR, ERB B2, ERB B3) in colorectal adenocarcinomas and adenomas // *Tumour Biol.* 2000. Vol. 21 (2). P. 105–115.
17. Samowitz W.S., Sweeney C., Herrick J., Albertsen H., Levin T.R., Murtaugh M.A., Wolff R.K., Slattery M.L. Poor Survival Associated with the BRAF V600E Mutation in Microsatellite-Stable Colon Cancers // *Cancer Res.* 2005. Vol. 65 (14). P. 6063–6069.
18. Tsiatis A.C., Norris-Kirby A., Rich R.G., Hafez M.J., Gocke C.D., Eshleman J.R., Murphy K.M. Comparison of Sanger sequencing, pyrosequencing, and melting curve analysis for the detection of KRAS mutations: diagnostic and clinical implications // *J. Mol. Diagn.* 2010. Vol. 12 (4). P. 425–432. doi: 10.2353/jmoldx.2010.090188.
19. van Krieken J.H., Jung A., Kirchner T., Carneiro F., Seruca R., Bosman F.T., Quirke P., Fléjou J.F., Plato Hansen T., de Hertogh G., Jares P., Langner C., Hoefler G., Ligtenberg M., Tiniakos D., Tejpar S., Bevilacqua G., Ensari A. KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program // *Virchows Arch.* 2008. Vol. 453 (5). P. 417–431. doi: 10.1007/s00428-008-0665-y.
20. Wang D., Liang W., Duan X., Liu L., Shen H., Peng Y., Li B. Detection of KRAS gene mutations in colorectal carcinoma: a study of 6 364 patients // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2014. Vol. 43 (9). P. 583–587.
21. 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.

Received 23.07.15.

Accepted 10.12.15.

ABOUT THE AUTHORS

Pisareva Ekaterina E., Junior Researcher, Genetic engineering laboratory, Institute of Molecular Biology and Biophysics (Novosibirsk, Russia). E-mail: katerina.pisareva@mail.ru. SPIN-code: 7151-5842.

Ljubchenko Ljudmila N., MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of clinical oncogenetics, Russian Cancer Research Center memory of N.N. Blokhin (Moscow, Russia). E-mail: clingen@mail.ru. AuthorID: 140311.

Kovalenko Sergej P., PhD, Head of the Genetic engineering laboratory, Institute of Molecular Biology and Biophysics (Novosibirsk, Russia). E-mail: skoval@sibmail.ru. SPIN-code: 2272-6747.

Shamanin Vladimir A., PhD, Senior Researcher, Genetic engineering laboratory, Institute of Molecular Biology and Biophysics (Novosibirsk, Russia). E-mail: shamanin@niimbb.ru. SPIN-code: 5669-0201.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, СВЯЗАННЫЕ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ТЕРАПИИ ЭВЕРОЛИМУСОМ У БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ПОЧКИ

З.А. Юрмазов¹, Л.В. Спирина^{1,2}, Е.А. Усынин¹, И.В. Кондакова¹,
Е.М. Слонимская^{1,2}

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: Pzahar76@gmail.com¹

Аннотация

Статья посвящена анализу молекулярных маркеров, ассоциированных с эффективностью таргетной терапии эверолимусом у больных с метастатическим почечно-клеточным раком. **Цель исследования** заключалась в изучении связи содержания транскрипционных факторов, сосудистого эндотелиального фактора роста, его рецептора, серин/треониновой протеинкиназы m-TOR, активности протеасом и кальпаинов с эффективностью терапии эверолимусом у больных с диссеминированным раком почки.

Материал и методы. В исследование включены 18 больных с диссеминированным светлоклеточным раком почки. Содержание транскрипционных и ростовых факторов изучено методом ИФА, активность протеасом и кальпаинов – с помощью флюорометрического метода. **Результаты.** На фоне терапии эверолимусом частичная регрессия опухоли и стабилизация были зафиксированы у 14 (78,8 %) пациентов, прогрессирование – в 4 (22,2 %) наблюдениях. Объективный ответ на лечение ингибитором m-TOR у больных раком почки наблюдается при высоких уровнях транскрипционных факторов NF-κB, HIF-1, ростового фактора VEGF, его рецептора VEGFR2, а также при повышенной активности протеасом в опухоли до лечения. Эффективность лечения также ассоциирована с низкой экспрессией протеинкиназы phospho-m-TOR.

Заключение. Выявлены дополнительные молекулярные критерии, предсказывающие эффективность таргетной терапии эверолимусом.

Ключевые слова: эверолимус, транскрипционный фактор HIF-1, VEGF, VEGFR2, транскрипционный фактор NF-κB, m-TOR, протеасомы, кальпаины, рак почки.

Рак почки в большинстве случаев представлен светлоклеточным почечноклеточным подтипом [13], ассоциированным с мутационными изменениями белка Хиппеля – Линдау, увеличением содержания ядерного фактора HIF-1, гиперэкспрессией эндотелиального фактора роста (VEGF), активацией тирозинкиназных путей [16] и ключевой серин/треониновой протеинкиназы m-TOR [9]. Наиболее эффективным методом лечения метастатического рака почки (мПКР) в настоящее время является таргетная терапия [1, 8]. В клинической практике наряду с тирозинкиназными ингибиторами широкое применение нашли ингибиторы m-TOR, в частности эверолимус («Афинитор», Novartis).

Ведется активный поиск молекулярных маркеров, позволяющих предсказывать эффективность применения данной группы препаратов у пациентов с мПКР, так как существующие широко используемые в клинической практике шкалы Motzer и Heng, включающие в себя только клинико-лабораторные параметры, в большей степени позволяют ответить на вопрос, касающийся возможного исхода заболевания [10, 11, 15]. Среди

предиктивных маркеров большое значение придается внутриклеточным протеиназам: протеасомам и кальпаинам. Известно, что протеолитическая регуляция содержания молекулярных маркеров, таких как HIF-1, VEGF, m-TOR и др., являющихся основными мишенями таргетных препаратов, может определять особенности прогрессирования заболевания [22]. Активация транскрипционного фактора NF-κB также осуществляется протеасомами [12]. В ранее опубликованных работах нами была показана связь экспрессии транскрипционных факторов NF-κB, HIF-1 и ростового фактора VEGF с активностью и субъединичным составом протеасом у больных раком почки при развитии гематогенных метастазов [2–4, 19]. Кроме того, на культуре почечно-клеточного рака показано влияние протеасом на активацию m-TOR сигнального пути [21]. С представленных позиций поиск новых предикторных молекулярных маркеров, сопряженных с эффективностью таргетной терапии мПКР, является актуальным.

Целью работы явилось изучение динамики показателей экспрессии транскрипционных

факторов, сосудистого эндотелиального фактора роста, его рецептора, серин/треониновой протеинкиназы m-TOR, активности протеасом и кальпаинов у больных с диссеминированным раком почки на фоне проведения таргетной терапии эверолимусом.

Материал и методы

В исследование включено 18 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом светлоклеточного рака почки $T_{2-4}N_1M_1$ (средний возраст – $58,6 \pm 2,2$ года). Все больные имели признаки гематогенной диссеминации с наличием метастазов в печень, легкие и костные структуры (табл. 1). Комбинированное лечение пациентов предполагало проведение предоперационной таргетной терапии эверолимусом в дозе 10 мг ежедневно в течение двух месяцев, с последующим выполнением паллиативной нефрэктомии. Непосредственная эффективность оценивалась на основании результатов клинического обследования, данных СКТ/МРТ по шкале RECIST. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом Томского НИИ онкологии.

Материалом для исследования явились образцы опухолевой ткани, полученные при выполнении диагностической биопсии до начала лечения и после хирургического этапа, которые замораживались и хранились при -80°C . В опухолевом материале определяли активность протеасом и кальпаинов, а также количественное содержание VEGF, VEGFR2, HIF-1 α , NF- κ Bp50 и NF- κ Bp65.

Получение гомогенатов. Замороженную ткань (100 мг) гомогенизировали в жидком азоте, затем ресуспендировали в 300 мкл 50 мМ трис-HCl буфера (pH=7,5), содержащего 2 мМ АТФ, 5 мМ хлорид магния, 1 мМ дитиотреитол, 1 мМ ЭДТА и 100 мМ хлорид натрия. Гомогенат центрифугировали 60 мин при 10000 г и 4°C .

Определение активности протеасом. Химотрипсинподобную активность протеасом определяли в гомогенатах опухолевых тканей по гидролизу флуорогенного олигопептида N-Succinyl-Leu-Leu-Val-Tyr-7-Amido-4-Methylcoumarin, утилизирующегося химотрипсинподобными центрами протеасом [6], на флуориметре «Hitachi-850» (Япония) при длине волны возбуждения 380 нм и эмиссии 440 нм. Реакционная смесь для определения активности 20S протеасом содержала 20 мМ трис-HCl (pH=7,5), 1 мМ дитиотреитол, 30 мкМ N-Succinyl-Leu-Leu-Val-Tyr-7-Amido-4-Methylcoumarin. Реакцию проводили при 37°C в течение 20 мин и останавливали 1 % додецил сульфатом натрия. Для оценки активности примесных протеаз в образцах применяли специфический ингибитор протеасом – MG132. Удельную активность протеасом выражали в единицах активности на 1 мг белка.

Определение активности кальпаинов. Активность кальпаинов определяли в гомогенатах тканей

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	Количество больных
Пол	
Муж.	11 (61,1 %)
жен.	7 (38,9 %)
Средний возраст (мин-макс), лет	$54 \pm 1,8$ (46–70)
Местная распространенность	
T_1	6 (33,3 %)
T_2	8 (44,4 %)
T_3	3 (16,7 %)
T_4	1 (5,6 %)
Поражение регионарных лимфоузлов	
N_0	11 (61,1 %)
N_1	7 (38,9 %)
Гематогенные метастазы	
В легкие	12 (66,7 %)
В кости	7 (38,9 %)
В печень	1 (5,6 %)
В контрлатеральный надпочечник	1 (5,6 %)

по методу S. Sandmann [17]. В качестве субстрата использовали тот же флуорогенный олигопептид N-Succinyl-Leu-Leu-Val-Tyr-7-Amido-4-Methylcoumarin, который был использован для определения активности протеасом. Такая модификация метода S. Sandmann предложена V. Kohli [5, 14]. Реакционная смесь содержала 100 мМ Tris-HCl (pH=7,3), 145 мМ NaCl. Реакцию проводили, добавляя к 30 мкМ Suc-LLVY-AMC, растворенному в реакционной смеси, 5 мкл супернатанта и инкубируя при 25°C в течение 30 мин в присутствии или отсутствии 10 мМ CaCl_2 и 0,4 мкМ ингибитора N-ацетил-Leu-Leu-норлейцинал (Sigma).

Определение содержания VEGF, VEGFR2, HIF-1 α , NF- κ Bp50 и NF- κ Bp65. Образцы осветленных гомогенатов опухолей использовались для определения содержания VEGF, VEGFR2, phospho-m-TOR (R&D Systems, DSL, США), HIF-1 α , NF- κ B p50 и NF- κ B p65 субъединиц (Caymanchem, США) методом твердофазного иммуноферментного анализа на ИФА-анализаторе «Anthos 2020». Приготовление и очистка ядерных экстрактов тканевого гомогената проводились в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя наборов. Уровень белка в гомогенатах и ядерных экстрактах определялся по методу Лоури. Результаты определения содержания VEGF, VEGFR2, phospho-TOR выражали в пг/мг белка, а HIF-1 α , NF κ B p50 и NF κ B p65 – в условных единицах на мг белка в лунке.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета статистических программ Statistica 8.0. В зависимости от вида распределения результаты представлены как $m \pm M$, где m – среднее выборочное, M – ошибка среднего или как медиана с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Значимость различий

исследовали с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение

На фоне проведения таргетной терапии клинический эффект был зафиксирован у 14 (78,8 %) пациентов (регрессия опухоли – в 4 (22,2 %), стабилизация процесса – в 10 (56,6 %) случаях. Прогрессирование заболевания зафиксировано в 4 (22,2 %) наблюдениях (табл. 2).

При анализе динамики изучаемых маркеров выявлено, что у больных с наличием ответа на таргетную терапию эверолимусом исходно в опухолевой ткани определялась высокая экспрессия транскрипционных факторов NF-κB p65, NF-κB p50, HIF-1, ростового фактора VEGF и рецептора VEGFR2 по сравнению с пациентами, у которых отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания на фоне лечения (табл. 3). У этих же пациентов диагностировано и значимое снижение уровня вышеперечисленных параметров на фоне проводимого лечения. При этом уровень протеинкиназы phospho-m-TOR был исходно низким и оставался таковым после лечения. В 2015 г. J. Dornbusch et al. [7] выявлена прямая корреляция уровня экспрессии VEGFR1, VEGFR2, а также PDGFRα с общей выживаемостью больных, получающих терапию TKI.

Таблица 2

Эффективность таргетной терапии препаратом эверолимус у больных с диссеминированным раком почки

Ответ опухоли	Количество больных
Частичный	4 (22,2 %)
Стабилизация	10 (55,6 %)
Прогрессия	4 (22,2 %)

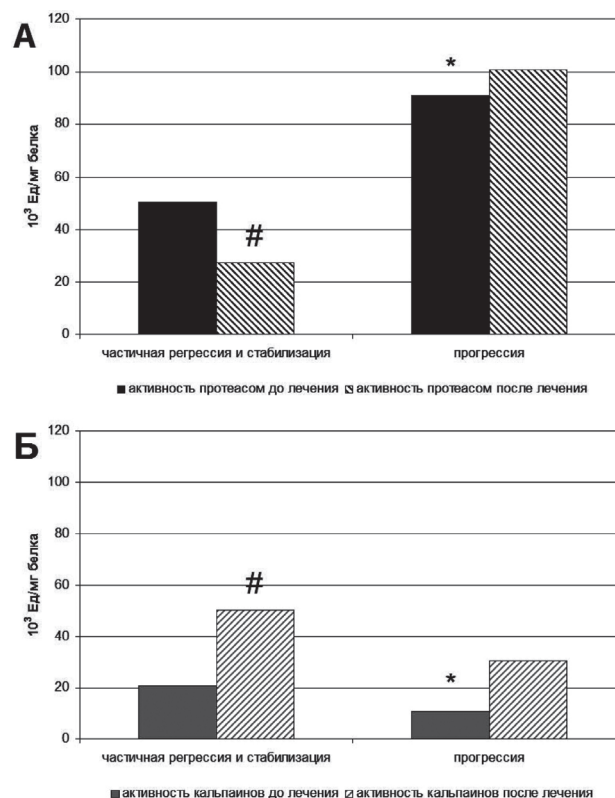


Рис. 1. Активность внутриклеточных протеиназ: протеасом (А) и кальпаинов (Б) в опухоли больных раком почки с наличием эффекта таргетной терапии эверолимусом и прогрессированием заболевания.
 Примечание: * – значимость различий по сравнению с группой с наличием объективного ответа (частичная регрессия и стабилизация), $p < 0,05$; # – значимость различий по сравнению с группой больных до лечения, $p < 0,05$

Таблица 3

Содержание транскрипционных факторов NF-κB p65, NF-κB p50, HIF-1α, VEGF, VEGFR2 и протеинкиназы m-TOR в опухоли больных раком почки в зависимости от эффективности лечения по критерию RECIST

Эффект от лечения	Содержание NF-κB p65, УЕ/мг белка в лунке		Содержание NF-κB p50, УЕ/мг белка в лунке		Экспрессия HIF-1α, УЕ/мг белка в лунке		Содержание m-TOR, пг/мг белка в лунке		Содержание VEGF, пг/мг белка		Содержание VEGFR2, пг/мг белка	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
ЧР + стабилизация	64,7 (17,8–159,0)	5,07 (4,4–10,88)#	40,6 (21,1–189,0)	4,6 (3,99–5,9)#	16,2 (13,4–19,11)*	0,73 (0,23–1,59)#	6,25 (0,0–12,6)	7,74 (4,48–8,6)	100,5 (32,0–344,0)	11,5 (7,57–29,2)#	85,2 (50,0–340,0)	22,6 (13,5–29,5)#
Прогрессирование	8,93 (7,86–10,0)*	6,93 (3,4–8,43)	8,85 (8,6–9,1)*	7,9 (5,18–8,8)	4,6 (4,2–4,94)*	3,56 (2,13–4,0)	15,5 (14,7–16,43)*	12,37 (10,89–15,85)	16,2 (13,4–19,11)*	12,3 (8,8–15,4)	41,2 (33,5–53,04)*	34,0 (19,1–48,9)

Примечание: 1 – группа больных до лечения; 2 – группа больных после лечения; * – значимость различий по сравнению с группой с наличием объективного ответа (частичная регрессия (ЧР) и стабилизация), $p < 0,05$; # – значимость различий по сравнению с группой больных до лечения, $p < 0,05$.

Полученные результаты позволяют полагать, что существует сопряженность между эффективностью терапии эверолимусом и изучаемыми молекулярными показателями, что делает возможным рассматривать их в качестве дополнительных предсказательных критериев. Представленные данные свидетельствуют о том, что не только уровни транскрипционных факторов NF-κB p65, NF-κB p50, HIF-1, ростового фактора VEGF и рецептора VEGFR2 являются значимыми маркерами, определяющими особенности развития опухоли почки, но важным показателем является и уровень протеинкиназы phospho-m-TOR. Исходно низкое содержание данного показателя до начала лечения эверолимусом связано с более высокой его эффективностью. Аналогичные данные были представлены в работе японских ученых, которые сделали выводы о потенциальной роли phospho-m-TOR в прогнозе эффективности терапии эверолимусом [18].

На фоне проведения таргетной терапии также были отмечены существенные изменения в показателях внутриклеточных протеиназ (рис. 1). Так, у больных с клиническим эффектом зафиксировано снижение активности протеасом в 1,8 раза и рост активности кальпаинов в 2,4 раза по сравнению с исходными значениями. При неэффективности таргетной терапии эверолимусом и дальнейшем прогрессировании заболевания выявлено повышение

активности только кальпаинов. В литературе имеются данные о том, что активация рассматриваемых ферментов может указывать на распространение и метастазирование опухолевого процесса [20].

Заключение

Эффективность таргетной терапии эверолимусом у больных диссеминированным раком почки ассоциируется с исходно высокими уровнями транскрипционных факторов NF-κB, HIF-1, ростового фактора VEGF, его рецептора VEGFR2, с повышенной активностью протеасом в опухоли и со значимым снижением изучаемых показателей на фоне лечения. Уровень протеинкиназы phospho-m-TOR также может определять ответ на терапию ингибиторами m-TOR. Изначально низкая экспрессия данного маркера коррелирует с более высокой эффективностью лечения.

Все это свидетельствует о том, что при планировании лечения больных с мПКР необходимо принимать во внимание уровень транскрипционных, ростовых факторов, протеинкиназы m-TOR, а также активность внутриклеточных протеиназ в опухолевой ткани, что позволит индивидуализированно подходить к выбору препарата для таргетной терапии, тем самым способствуя повышению её эффективности.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ № МД-3637.2015.7

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Б.Я. Метастатический рак почки: выбор терапии первой линии // Онкоурология. 2014. № 3. С. 43–48.
2. Кондакова И.В., Спирина Л.В., Коваль В.Д., Шашова Е.Е., Чойнзонав Е.Л., Иванова Э.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Слонимская Е.М., Усынин Е.А., Афанасьев С.Г. Химотрипсинподобная активность и субъединичный состав протеасом в злокачественных опухолях человека // Молекулярная биология. 2014. Т. 48, № 3. С. 444–451.
3. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Винтизенко С.И. Регуляция ангиогенеза при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 4. С. 65–70.
4. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Юрмазов З.А. Регуляция экспрессии транскрипционных факторов и фактора роста эндотелия сосудов протеасомной системой при метастазировании рака почки // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2012. Т. 23, № 1. С. 27–32.
5. Atencio I.A., Ramachandra M., Shabram P., Demers G.W. Calpain inhibitor 1 activates p53-dependent apoptosis in tumor cell lines // Cell Growth Differ. 2000. Vol. 11 (5). P. 247–253.
6. Ben-Shahar S., Komlosch A., Nadav E., Shaked I., Ziv T., Admon A., DeMartino G.N., Reiss Y. 26 S proteasome-mediated production of an authentic major histocompatibility class I-restricted epitope from an intact protein substrate // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274 (31). P. 21963–21972.
7. Dornbusch J., Zacharis A., Meinhardt M., Erdmann K., Wolff I., Froehner M., Wirth M.P., Zastrow S., Fuessel S. Analyses of Potential Predictive Markers and Survival Data for a Response to Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma // PLoS One. 2013. 8 (9): e76386. doi: 10.1371/journal.pone.0076386.
8. Fergelot P., Rioux-Leclercq N., Patard J.J. Molecular Pathways of tumour angiogenesis and new targeted therapeutic approaches in renal cancer // Prog. Urol. 2005. Vol. 15 (6). P. 1021–1029.
9. Guertin D.A., Sabatini D.M. An expanding role for mTOR in cancer // Trends. Mol. Med. 2005. Vol. 11 (8). P. 353–361.
10. Heng D.Y., Xie W., Regan M., Warren M.A., Golshayan A.R., Sahi C., Eigl B.J., Ruether J.D., Cheng T., North S., Venner P., Knox J.J., Chi K.N., Kollmannsberger C., McDermott D.F., Oh W.K., Atkins M.B., Bukowski R.M., Rini B.I., Choueiri T.K. Prognostic factors for overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) treated with vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted agents: Results from a large multicenter study // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27 (34). P. 5794–5799. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809.
11. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M., Harshman L.C., Bjarnason G.A., Vaishampayan U.N., Mackenzie M., Wood L., Donskov F., Tan M.H., Rha S.Y., Agarwal N., Kollmannsberger C., Rini B.I., Choueiri T.K. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14 (2). P. 141–148. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70559-4.
12. Juvekar A., Manna S., Ramaswami S., Chang T.P., Vu H.Y., Ghosh C.C., Celiker M.Y., Vancuriva I. Bortezomib induces nuclear translocation of IκBα resulting in gene-specific suppression of NF-κB-dependent transcription and induction of apoptosis in CTCL // Mol. Cancer Res. 2011. Vol. 9 (2). P. 183–194. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0368.
13. Keefe S.M., Nathanson K.L., Rathmell W.K. The molecular biology of renal cell carcinoma // Semin. Oncol. 2013. Vol. 40 (4). P. 421–428. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.05.006.
14. Kohli V., Gao W., Carlos A., Clavien P.A. Calpain is a mediator of preservation-reperfusion injury in rat liver transplantation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94 (17). P. 9354–9359.
15. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H., Reuter V., Russo P., Mari-on S., Mazumdar M. Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma // J. Clin. Oncology. 2004. Vol. 22 (3). P. 454–463.
16. Na X., Wu G., Ryan C.K., Shoen S.R., di Santagnese P.A., Messing E.M. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas // J. Urol. 2003. Vol. 170 (2 Pt 1). P. 588–592.
17. Sandmann S., Prenzel F., Shaw L., Schauer R., Unger T. Activity profile of calpains I and II in chronically infarcted rat myocardium-influence of the calpain inhibitor CAL 9961 // Br. J. Pharmacol. 2002. Vol. 135 (8). P. 1951–1958.
18. Shida T., Kishimoto T., Furuya M., Nikaido T., Koda K., Takano S., Kimura F., Shimizu H., Yoshidome H., Ohtsuka M., Tanizawa T., Nakatani Y., Miyazaki M. Expression of an activated mammalian target of rapamycin (mTOR) in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors //

Cancer Chemother. Pharmacol. 2010. Vol. 65 (5). P. 889–893. doi: 10.1007/s00280-009-1094-6.

19. Spirina L.V., Kondakova I.V., Choyznzonov E.L., Chigevskaya S.Y., Shishkin D.A., Kulbakin D.Y. Expression of vascular endothelial growth factor and transcription factors HIF-1 and NF-κB expression in squamous cell carcinoma of head and neck; association with proteasome and calpains activity // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2013. Vol. 139 (4). P. 625–633. doi: 10.1007/s00432-012-1366-0.

20. Storr S.J., Carragher N.O., Frame M.C., Parr T., Martin S.G. The calpain system and cancer // Nat. Rev. Cancer. 2011. Vol. 11 (5). P. 364–374. doi: 10.1038/nrc3050.

21. Wu W.K., Volta V., Cho C.H., Wu Y.C., Li H.T., Yu L., Li Z.J., Sung J.J. Repression of protein translation and mTOR signaling by proteasome inhibitor in colon cancer cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2009. Vol. 386 (4). P. 598–601. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.06.080.

22. Yue C.X., Ma J., Zhou H.J., Tang Q.L., Li L.L., Bi F., Xue Y. The effect of RhoA and proteasome inhibitor MG132 on angiogenesis in tumors // Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2011. Vol. 42 (4). P. 445–450.

Поступила 16.10.15.

Принята в печать 11.01.16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юрмазов Захар Александрович, врач-ординатор отделения общей онкологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: Pzahar76@gmail.com. SPIN-код: 6342-8935.

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1336-8363.

Усынин Евгений Анатольевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общей онкологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: gusi@list.ru. SPIN-код: 1804-0292.

Кондакова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии опухолей, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9338-4149.

Слонимская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения общей онкологии; профессор кафедры онкологии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: slonimskaya@yandex.ru. SPIN-код: 7763-6417.

MOLECULAR MARKERS ASSOCIATED WITH THE RESPONSE TO THERAPY WITH EVEROLIMUS IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA

Z.A. Yurmazov¹, L.V. Spirina^{1,2}, E.A. Usynin¹, I.V. Kondakova¹, E.M. Slonimskaya^{1,2}

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: Pzahar76@gmail.com¹

Abstract

The purpose of the study was to evaluate the relationship between the levels of transcription factor, vascular endothelial growth factor (VEGF), serine/threonine-protein kinase (m-TOR), proteasome and calpain activities and the response to everolimus therapy in patients with disseminated renal cell carcinoma. **Material and methods.** The study included 18 patients with disseminated renal cell carcinoma. The expression of transcription and growth factors was studied using an immune enzymatic assay. Proteasome and calpain activities were evaluated using a fluorometric method. **Results.** Partial regression and stable disease were observed in 14 (78.8 %) of patients (tumor regression in 22.2 % of patients, stable disease in 56.6 % of patients). Disease progression occurred in 4 (22.2 %) of cases. The objective response to therapy with m-TOR inhibitor was observed in patients with high levels of NF-κB and HIF-1 transcription factors, VEGF, VEGFR2 as well as with increased proteasome activity before treatment. Treatment response was also associated with low expression of phospho-m-TOR protein kinase. **Conclusion.** Additional predictive molecular markers of response to targeted therapy with everolimus were revealed.

Key words: everolimus, HIF-1 transcription factor, VEGF, VEGFR2, транскрипционный фактор HIF-1, VEGF, VEGFR2, NF-κB transcription factor, m-TOR, proteasomes, calpains, renal cell carcinoma.

REFERENCES

1. Alekseev B.Ya. Metastatic kidney cancer: Choice of first-line therapy // Oncourology. 2014. № 3. P. 43–48. DOI: http://dx.doi.org/10.17650/1726-9776-2014-10-3-43-48. [in Russian]

2. Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval V.D., Shashova E.E., Choyznzonov E.L., Ivanova E.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Slonimskaya E.M., Usynin E.A., Afanas'ev S.G. Chymotrypsin-like activity and subunit composition of proteasomes in human cancers // Mol. Biol. Vol. 48 (3). P. 444–451. [in Russian]

3. Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin Y.A., Vintizenko S.I. Angiogenesis regulation in renal and bladder cancers // Siberian journal of oncology. 2008. № 4. P. 65–70. [in Russian]

4. Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin Y.A., Yurmazov Z.A. Expression regulation of transcription factors and endothelial growth factor by proteosomal system in patients with metastatic renal carcinoma // Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2012. Vol. 23, № 1. P. 27–32. [in Russian]

5. Atencio I.A., Ramachandra M., Shabram P., Demers G.W. Calpain inhibitor 1 activates p53-dependent apoptosis in tumor cell lines // *Cell Growth Differ.* 2000. Vol. 11 (5). P. 247–253.
6. Ben-Shahar S., Komlosch A., Nadav E., Shaked I., Ziv T., Admon A., DeMartino G.N., Reiss Y. 26 S proteasome-mediated production of an authentic major histocompatibility class I-restricted epitope from an intact protein substrate // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274 (31). P. 21963–21972.
7. Dornbusch J., Zacharis A., Meinhardt M., Erdmann K., Wolff I., Froehner M., Wirth M.P., Zastrow S., Fuessel S. Analyses of Potential Predictive Markers and Survival Data for a Response to Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma // *PLoS One.* 2013. 8 (9): e76386. doi: 10.1371/journal.pone.0076386.
8. Fergelot P., Rioux-Leclercq N., Patard J.J. Molecular Pathways of tumour angiogenesis and new targeted therapeutic approaches in renal cancer // *Prog. Urol.* 2005. Vol. 15 (6). P. 1021–1029.
9. Guertin D.A., Sabatini D.M. An expanding role for mTOR in cancer // *Trends. Mol. Med.* 2005. Vol. 11 (8). P. 353–361.
10. Heng D.Y., Xie W., Regan M., Warren M.A., Golshayan A.R., Sahi C., Eigl B.J., Ruether J.D., Cheng T., North S., Venner J.J., Chi K.N., Kollmannsberger C., McDermott D.F., Oh W.K., Atkins M.B., Bukowski R.M., Rini B.I., Choueiri T.K. Prognostic factors for overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) treated with vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted agents: Results from a large multicenter study // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (34). P. 5794–5799. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809.
11. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M., Harshman L.C., Bjarnason G.A., Vaishampayan U.N., Mackenzie M., Wood L., Donskov F., Tan M.H., Rha S.Y., Agarwal N., Kollmannsberger C., Rini B.I., Choueiri T.K. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14 (2). P. 141–148. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70559-4.
12. Juvekar A., Manna S., Ramaswami S., Chang T.P., Vu H.Y., Ghosh C.C., Celiker M.Y., Vancuriva I. Bortezomib induces nuclear translocation of IκBα resulting in gene-specific suppression of NF-κB-dependent transcription and induction of apoptosis in CTCL // *Mol. Cancer Res.* 2011. Vol. 9 (2). P. 183–194. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0368.
13. Keefe S.M., Nathanson K.L., Rathmell W.K. The molecular biology of renal cell carcinoma // *Semin. Oncol.* 2013. Vol. 40 (4). P. 421–428. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.05.006.
14. Kohli V., Gao W., Carlos A., Clavien P.A. Calpain is a mediator of preservation-reperfusion injury in rat liver transplantation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. Vol. 94 (17). P. 9354–9359.
15. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H., Reuter V., Russo P., Mari-on S., Mazumdar M. Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma // *J. Clin. Oncology.* 2004. Vol. 22 (3). P. 454–463.
16. Na X., Wu G., Ryan C.K., Shoen S.R., di Santagnese P.A., Messing E.M. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas // *J. Urol.* 2003. Vol. 170 (2 Pt 1). P. 588–592.
17. Sandmann S., Prenzel F., Shaw L., Schauer R., Unger T. Activity profile of calpains I and II in chronically infarcted rat myocardium-influence of the calpain inhibitor CAL 9961 // *Br. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 135 (8). P. 1951–1958.
18. Shida T., Kishimoto T., Furuya M., Nikaido T., Koda K., Takano S., Kimura F., Shimizu H., Yoshidome H., Ohtsuka M., Tanizawa T., Nakatani Y., Miyazaki M. Expression of an activated mammalian target of rapamycin (mTOR) in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2010. Vol. 65 (5). P. 889–893. doi: 10.1007/s00280-009-1094-6.
19. Spirina L.V., Kondakova I.V., Choyznzonov E.L., Chigevskaya S.Y., Shishkin D.A., Kulbakin D.Y. Expression of vascular endothelial growth factor and transcription factors HIF-1 and NF-κB expression in squamous cell carcinoma of head and neck; association with proteasome and calpains activity // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 139 (4). P. 625–633. doi: 10.1007/s00432-012-1366-0.
20. Storr S.J., Carragher N.O., Frame M.C., Parr T., Martin S.G. The calpain system and cancer // *Nat. Rev. Cancer.* 2011. Vol. 11 (5). P. 364–374. doi: 10.1038/nrc3050.
21. Wu W.K., Volta V., Cho C.H., Wu Y.C., Li H.T., Yu L., Li Z.J., Sung J.J. Repression of protein translation and mTOR signaling by proteasome inhibitor in colon cancer cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009. Vol. 386 (4). P. 598–601. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.06.080.
22. Yue C.X., Ma J., Zhou H.J., Tang Q.L., Li L.L., Bi F., Xue Y. The effect of RhoA and proteasome inhibitor MG132 on angiogenesis in tumors // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2011. Vol. 42 (4). P. 445–450.

Received 16.10.15.

Accepted 11.01.16.

ABOUT THE AUTHORS

Yurmazov Zakhar A., oncologist, General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: Pzahar76@gmail.com. SPIN-код: 6342-8935.

Spirina Lyudmila V., MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Tomsk Cancer Research Center (Tomsk, Russian Federation). E-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 1336-8363.

Usynin Eugeny A., MD, PhD, Researcher, General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Center (Tomsk, Russian Federation). E-mail: gusi@list.ru. SPIN-code: 1804-0292.

Kondakova Irina V., MD, DSc, Head of Laboratory of Tumor Biochemistry, Tomsk Cancer Research Center (Tomsk, Russian Federation). E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9338-4149.

Slonimskaya Elena M., MD, DSc, Professor, Head of General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute; Professor of Department Oncology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-code: 7763-6417.

АБЕРРАНТНОЕ МЕТИЛИРОВАНИЕ ПРОМОТОРНЫХ УЧАСТКОВ ГЕНОВ *APC*, *CDH13* И *MGMT* У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

О.И. Кит, Д.И. Водолажский, К.В. Двадненко, И.И. Ефимова,
Е.Н. Олейникова, Д.Д. Олейников, Н.Н. Тимошкина

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,

г. Ростов-на-Дону

344036, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63. E-mail: n_timoshkina@mail.ru

Аннотация

Аберрантное метилирование промоторных участков генов – основное эпигенетическое изменение, характеризующее колоректальные неопластические образования. В настоящей работе был исследован количественный уровень метилирования 42 CpG-сайтов промоторных участков генов *MGMT*, *APC* и *CDH13* в опухолях толстой кишки по отношению к уровню метилирования прилежащей условно нормальной ткани 25 пациентов. С помощью метода пиросеквенирования выявлено повышение уровня метилирования промоторных участков генов *MGMT*, *APC* и *CDH13* в опухолевых образцах от 3 до 5 раз. В этих же образцах опухолей проведен скрининг активирующих SNP-мутаций в онкогенах *KRAS* (40 %), *NRAS* (0 %) и *BRAF* (0 %). Наличие SNP-мутаций в гене *KRAS* сопровождалось гиперметилированием одного или более промоторов исследованных генов. Доказана ассоциация этого эпигенетического показателя с метастазированием опухоли. Полученные данные об увеличении метилирования промоторных участков генов-онкосупрессоров могут быть использованы в качестве чувствительных прогностических маркеров прогрессирования и метастазирования колоректального рака.

Ключевые слова: CpG-метилирование, колоректальный рак, гены *MGMT*, *APC*, *CDH13*, *CIMP*.

Колоректальный рак (КРР) – гетерогенное злокачественное новообразование, занимающее третье место в мире в структуре заболеваемости и смертности среди других злокачественных опухолей [2]. В 1988 г. В. Vogelstein et al. предложили первую линейную модель онкогенеза толстой и прямой кишки [22] на базе исторически сложившихся представлений о процессе малигнизации тканей как накоплении в клетке событий хромосомной нестабильности и мутаций в онкогенах и генах-супрессорах. В последующие десятилетия после серьёзных успехов в исследовании микросателлитной нестабильности (MSI) и метилирования генома были описаны несколько альтернативных цепочек молекулярных событий при развитии КРР [7]. Основными маркерами предложенной классификации КРР, объединяющей аберрантные структурные и молекулярные изменения, стали взаимоисключающие активирующие мутации в генах *KRAS* и *BRAF*, инактивирующие мутации в гене – онко-супрессоре *APC*, MSI и статус метилирования генома в целом, и генов *MLH1* и *MGMT*, в частности [10, 17]. Кроме определения клинко-морфологических особенностей, понимание роли генетических и эпигенетических изменений в патогенезе КРР даёт информацию для разработки новых биомаркеров эффективного

профилактического скрининга, выбора таргетной терапии, прогнозирования течения заболевания и ответа на лечение.

Метилирование обширных регионов CpG-островков (так называемый фенотип метилированных CpG островков или CIMP) – основное эпигенетическое изменение, описанное в колоректальных неопластических образованиях. Частота обнаружения CIMP в случаях спорадического КРР, по разным оценкам, колеблется от 15 до 50 % [12].

APC, *CDH13* и *MGMT* – гены-онкосупрессоры, транскрипция которых часто подавляется в опухоли человека посредством аберрантного метилирования промоторных участков [4, 12, 13], что функционально эквивалентно инактивирующей мутации [6]. Однако большая часть данных по этим и другим генам была получена с помощью метода аллель-специфичной PCR (MSP), обладающего рядом методических ограничений [14]. Например, в случае использования метода MSP затруднительно идентифицировать фоновый уровень метилирования, так как даже в условно нормальной ткани может отмечаться негативная эпигенетическая регуляция активности генов-онкосупрессоров, связанная, например, с возрастом [9, 16].

Цель исследования – количественный анализ CpG-метилирования промоторных участков

генов-онкосупрессоров *APC*, *CDH13* и *MGMT* в операционных биоптатах условно нормальной и опухолевой ткани толстой кишки в сочетании с идентификацией активирующих SNP-мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*.

Материал и методы

В исследование были включены 25 пациентов с умеренно (G_2) и низкодифференцированным (G_3) раком толстой кишки (табл. 1), проходивших стационарное лечение в ФГБУ РНИОИ в 2013–14 гг. Медиана возраста составила 59 лет. Каждый пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в проведении исследования.

Тотальную ДНК из опухолевых и условно здоровых тканей выделяли методом фенол-хлороформной экстракции [1]. Бисульфитное конвертирование ДНК проводили согласно протоколу, предложенному К. Patterson et al. [18] в собственной модификации: для удаления бисульфит-ионов использовали набор очистки ДНК из реакционных смесей (BioSilica, Россия). Количественное метилирование 42 CpG-сайтов трёх генов (*APC*, *CDH13* и *MGMT*) оценивали методом пиросеквенирования с использованием системы генетического анализа PyroMark Q24 (Qiagen, Germany). По результатам

пробных экспериментов для наработки ампликонов и собственно пиросеквенирования были выбраны праймеры (табл. 2). Ампликоны, полученные после постановки ПЦР на матрице бисульфит-конвертированной ДНК, подвергали очистке, денатурации и отмывке с последующим отжигом с секвенирующим праймером при 80°C и постановкой реакции пиросеквенирования. Постановку пиросеквенирования каждого образца проводили, как минимум, в двух повторах. Полученные данные анализировали с помощью программного обеспечения PyroMark Q24 Software (Qiagen, Germany). Значение метилирования отдельного CpG-сайта, рассчитанного как отношение содержания нуклеотидов С/Т (рис. 1), использовали для вычисления усредненного метилирования промоторного участка каждого гена (Met, %).

Методом прямого секвенирования по Сэнгеру (AB3500, LifeTechnologies, USA) идентифицировали мутации во 2, 3 и 4-м экзонах генов *KRAS* и *NRAS*. В настоящее время скрининг наличия мутаций не только в гене *KRAS*, но и *NRAS* становится обязательным для характеристики КРП-опухолей в целях определения стратегии лечения с использованием таргетных препаратов [20]. Скрининг мутации V600E в гене *BRAF* осуществляли с

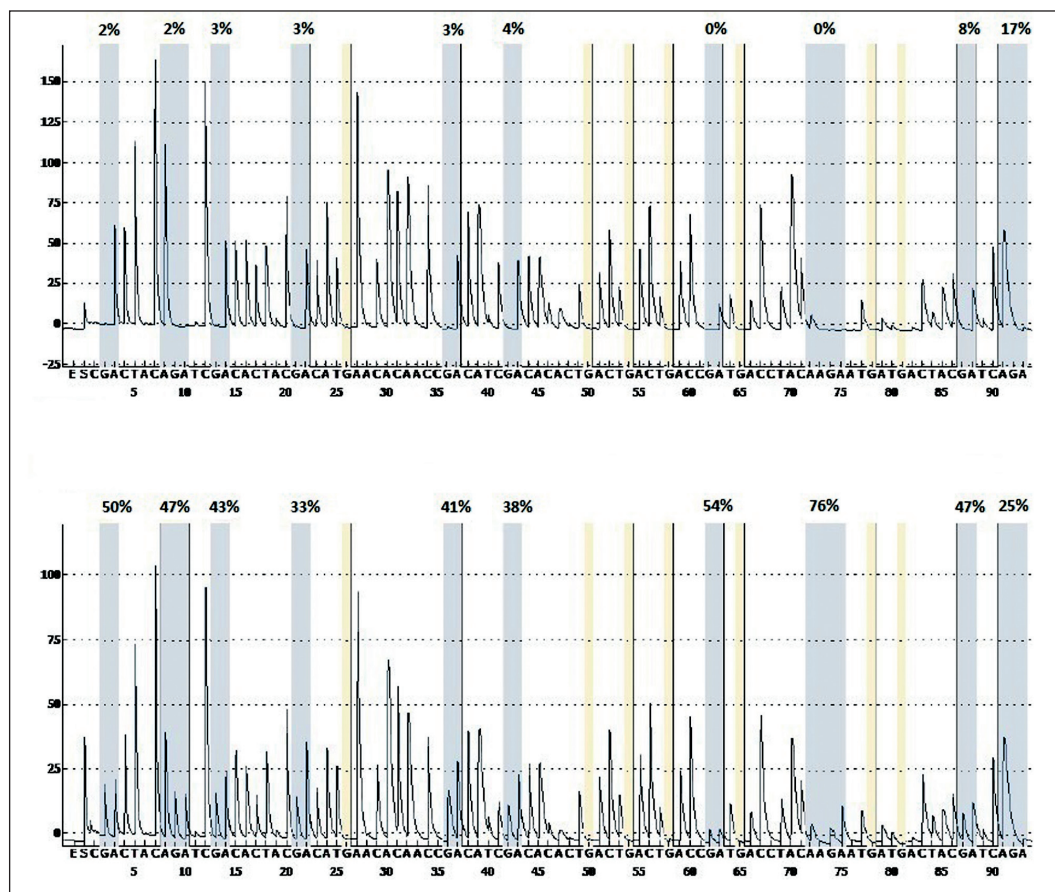


Рис. 1. Пример пирограмм промоторной последовательности гена *APC*, полученных с помощью секвенирующего праймера Py1 для образцов условно нормальной (вверху) и опухолевой (внизу) ткани. Значения соотношения С/Т указаны в процентах над каждым анализируемым CpG-сайтом

Таблица 1

Клинико-морфологическая характеристика пациентов

Параметры	Количество больных
Стадия опухоли	T ₃ N ₀ M ₀
	T ₃₋₄ N ₁ M ₀
	T ₃₋₄ N ₁₋₂ M ₁
Гистологический тип опухоли	Аденокарцинома
	Слизистый рак
Дифференцировка опухоли	G ₂
	G ₃
Пол	Женщины
	Мужчины
Возраст, лет	<55
	>55

использованием набора «Real-Time-PCR-BRAF V600E» («Биолинк», Россия).

Медиана, вариация, U-критерий Манна – Уитни и статистическая достоверность различий были вычислены для каждого CpG-сайта, а также в среднем по множеству CpG-сайтов каждого гена. Достоверность различий по частотным показателям определяли, используя χ^2 -тест. Все расчёты проведены с помощью программы Statistica v. 7.0 (Stat Soft Inc, 2004).

Результаты и обсуждение

Типичные пирограммы секвенс-анализа бисульфит-конвертированной ДНК, выделенной из условно нормальной и опухолевой тканей больных КРР, продемонстрированы на рисунке. Оценка метилирования по отдельным CpG-сайтам выявила неэффективность этого показателя в 10 CpG сайте ампликона APC/Pu1 (крайний справа на рисунке) и 12 CpG сайте ампликона MGMT/Re2 ввиду регистрации низкого уровня метилирования во всех пробах (медиана – 19 и 13 % соответственно), что обусловило отсутствие достоверных различий между опухолевой и условно нормальной тканью.

Усредненные данные по уровню метилирования (Met, %) промоторных участков каждого гена представлены в табл. 3. Во всех образцах условно нормальной ткани был зарегистрирован «фоновый» уровень Met промоторных участков трёх генов. Сравнительный анализ образцов опухолевой и условно нормальной тканей выявил достоверное повышение тотального показателя уровня Met в тканях КРР для генов *MGMT* ($p=0,016$) и *CDH13* ($p<0,001$). Однако опухолевые образцы продемонстрировали высокую гетерогенность по данному показателю: по каждому из исследованных генов были зафиксированы случаи как гипер-, так и гипо-метилирования. Для отражения этого факта мы классифицировали выборку на подгруппы: условно нормальная ткань (N), колоректальные опухоли в целом (CRC), опухоли с повышенным уровнем метилирования по сравнению с нормой

(CRC-Met_H), опухоли, не отличающиеся от норм (CRC-Met_L). Метилирование промоторных участков генов в подгруппе CRC-Met_H было статистически достоверно выше, чем в подгруппах N и CRC-Met_L по всем генам ($p<0,001$). Согласно значениям интерквартильного интервала в CRC-Met_H наблюдали и более высокое варьирование показателей уровня Met.

Гиперметилирование промоторного участка гена *CDH13* фиксировали в 58 % случаев, тогда как группы CRC-Met_H по двум другим генам (*APC* и *MGMT*) насчитывали по 40 % от объёма исследованной выборки (табл. 3). Двадцать (80 %) образцов опухолей КРР из всего проанализированного нами массива данных продемонстрировали CpG-гиперметилирование хотя бы по одному гену, из них 4 (16 %) были гиперметилированы по всем трём генам.

Статус метилирования генов *MGMT*, *APC*, *CDH13* при КРР был исследован ранее [12]. Однако все подобные исследования были выполнены с использованием метода MSP, что исключает прямое сравнение с нашими данными. Возможно, что в силу определенных ограничений MSP, позволяющего провести только качественную оценку CpG-сайтов по принципу высокого, среднего и низкого уровня метилирования, в работах по исследованию КРР представлены весьма разнородные данные частоты гиперметилирования генов. Например, по гену APC частота гиперметилирования в нашей работе составила 40 % против 21–28 %, определенной методом MSP; по гену *CDH13* – 58 % против 32–65 % соответственно [12, 15].

Мы оценили корреляцию возрастных, гендерных и клинических показателей (табл.1) с уровнем CpG-метилирования исследованных промоторных участков. Ранее было показано отсутствие ассоциаций между возрастными, гендерными, гистологическими показателями и статусом CpG-метилирования гена APC в неопластических образованиях толстой кишки [5]. По данным других исследователей, с возрастом происходит увеличение уровня метилирования

Таблица 2

Последовательность праймеров (5'-3') для пиросеквенирования [14]

Ген	Прямой праймер	Обратный праймер	Секвенирующий праймер
<i>APC</i>	biotin – ttt ttt ttg ttg tgg ggg att	act aca cca ata caa cca cat atc	Py1: aca caa cta ctt ctc tct cc
<i>APC</i>	-/-	-/-	Py2: ccc aca ccc aac caa
<i>CDH13</i>	ttg gga agt tgg ttg gtt g	biotin – aca acc cct ctt ccc tac ct	gga aaa tat gtt tag tgt ag
<i>MGMT</i> (Fw)	gga tat gtt ggg ata gtt	biotin-aca aca cct aaa aaa cac tta aaa c	gat ttg gtg agt gtt tgg gt
<i>MGMT</i> (Re)	biotin- gga tat gtt ggg ata gtt	aca ac acct aaa aaa cac tta aaa c	acc acc aca ctc acc aaa tc

Таблица 3

Метилирование промоторных участков генов *APC*, *MGMT* и *CDH13* в условно нормальной и опухолевой тканях

Ген	Группа	Количество	Медиана Met, %	Интерквартильный интервал Met, %	Достоверность различий Met по сравнению с условно нормальной тканью в U-тесте, p
<i>APC</i>	N	25	6,0 %	4,3–7,5 %	
	CRC-Met_H	10 (40 %)	31,8 %	11,6–34,5 %	<0,001*
	CRC-Met_L	15 (60 %)	4,5 %	3,0–8,0 %	0,212
	CRC	25	9,0 %	3,5–14,0 %	0,195
<i>CDH13</i>	N	24	10,0 %	8,0–11,8 %	
	CRC-Met_H	14 (58 %)	25,8 %	20,8–31,4 %	<0,001*
	CRC-Met_L	10 (42 %)	9,5 %	8,0–14,4 %	0,814
	CRC	24	16,5 %	12,0–26,4 %	<0,001*
<i>MGMT</i>	N	25	3,0 %	2,0–4,0 %	
	CRC-Met_H	10 (40 %)	10,5 %	9,3–16,3 %	<0,001*
	CRC-Met_L	15 (60 %)	2,8 %	2,0–4,0 %	0,924
	CRC	25	4,0 %	2,1–10,0 %	0,016*

Примечания: * – статистически значимые различия.

многих других генов-супрессоров опухолей [9, 16], в то же время возраст – главный фактор риска инициации КРР [2]. В нашем исследовании не было выявлено корреляции возраста и пола пациентов с уровнем метилирования исследованных CpG-сайтов в условно нормальной ткани, а также не обнаружено связи этих показателей с частотой гиперметилирования в опухолевой ткани (табл. 2, 3). Значение достоверности вероятности различий статуса метилирования гена *MGMT* в разных возрастных группах ($p=0,064$), очевидно, отражает тенденцию постепенного увеличения CpG-метилирования данного промоторного участка в нормальном эпителии по мере старения организма, что согласуется с установленным возрастзависимым метилированием другого гена mismatch-репарации *MLH1* [16]. Несмотря на предложение ряда исследователей исключать возрастзависимые маркеры метилирования из панелей определения CIMP, различия в уровнях метилирования таких генов у лиц одного возраста предполагают наличие и других неизвестных факторов, провоцирующих КРР-ассоциированные эпигенетические изменения [7].

Аберрантное метилирование ДНК присутствует не только на ранних этапах канцерогенеза, но и является признаком метастатического, прогрессирующего рака. Так, было показано, что гиперметилирование промоторного участка гена *APC* коррелирует с более высоким риском развития аденокарциномы из колоректальной аденомы [5] и встречается чаще в метастазах в печень, чем в первичных опухолях КРР [4]. Напротив, метилирование промоторного участка гена *CDH13* чаще встречается в неметастазирующих опухолях [8], что, очевидно, связано с многофункциональностью продукта этого гена – Т-кадгерина, который, участвует как в подавлении роста клеток путем контактного торможения, так и в стимулировании ангиогенеза в некоторых опухолях. В нашем исследовании CpG-метилирование промоторного участка гена *CDH13* присутствовало в 20 % случаев КРР без метастазов; в 58 % случаев КРР с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов ($T_{3-4}N_1M_0$) и в 50 % случаев КРР с отдаленными метастазами ($T_{3-4}N_{1-2}M_1$).

В целом сравнение частоты встречаемости гиперметилирования хотя бы по одному гену в

Таблица 4

Ассоциация метастазирования и метилирования промоторных участков генов *APC*, *CDH13*, *MGMT* в CRC с мутациями гена *KRAS*

Мутация гена <i>KRAS</i>	Количество KPP с мутацией	Стадия опухоли			Медиана Met		
		$T_3N_0M_0$	$T_{3-4}N_1M_0$	$T_{3-4}N_{1-2}M_1$	<i>APC</i>	<i>CDH13</i>	<i>MGMT</i>
p.G12D	4		+		35,8 %*	6,8 %	4,2 %
			+		7,7 %	51,2 %*	2,7 %
			+		43,5 %*	25,0 %*	13,4 %*
p.G12C	2			+	9,1 %	31,1 %*	10,7 %*
			+		14,2 %*	33,5 %*	5,3 %
			+		5,4 %	20,3 %*	10,6 %*
p.G13D	1		+		13,2 %*	24,4 %*	16,4 %*
p.G12S	1		+		3,8 %	59,3 %*	11,0 %*
p.G12V	1	+			32,3 %*	25,7 %*	3,0 %
p.Q61H	1		+		11,6 %	14,7 %*	35,8 %*
Итого	10	1	8	1	5	10	7

Примечание: * – значения Met опухолевой ткани, статистически значимо отличающиеся от уровня Met условно нормальной ткани ($p < 0,05$).

исследованной нами выборке позволяло статистически достоверно дифференцировать группу KPP без метастазирования ($T_3N_0M_0$) от групп только с метастазами в регионарные лимфатические узлы ($T_{3-4}N_1M_0$) ($\chi^2=6,39$, $p=0,019$) и с отдаленными метастазами ($T_{3-4}N_{1-2}M_1$) ($\chi^2=6,52$, $p=0,017$). Частота случаев с достоверным повышением CpG-метилирования в этих группах составила 40 % ($T_3N_0M_0$), 83 % ($T_{3-4}N_1M_0$) и 87 % ($T_{3-4}N_{1-2}M_1$).

Центральное место в описании молекулярно-генетического профиля злокачественных новообразований слизистой толстой и прямой кишки отводится активирующим мутациям в генах *BRAF* и *KRAS* [15, 17, 21], которые рассматриваются как события, инициирующие различные сигнальные пути канцерогенеза. Несмотря на установленную ранее частоту мутации *BRAF* V600E от 8 до 15 % для случаев спорадического KPP [21], в исследованной нами выборке не было обнаружено опухолей с положительным статусом по этой мутации.

У 10 (40 %) пациентов было определено 6 типов мутаций в гене *KRAS* (табл. 4) и ни одной мутации в гене *NRAS*. Частота мутаций в гене *KRAS* и распределение идентифицированных типов SNP соответствовали частоте их встречаемости в популяции больных KPP, по данным COSMIC [3] и нашим собственным данным [11]. Проведена идентификация с помощью метода прямого секвенирования по Сэнгеру достаточно редкой мутации p.Q61H в 3-м экзоне гена *KRAS* (<1 %).

Во всех 10 случаях при наличии активирующих SNP-мутаций в гене *KRAS* также было определено гиперметилирование промоторного участка хотя бы одного из трех исследованных генов (табл. 4). Известная ассоциация гиперметилирования гена mismatch-репарации *MGMT* с мутациями в гене *KRAS* [15, 20] не столь очевидна в нашем исследовании, так как статистически значимое повышение

уровня метилирования в промоторном участке гена *MGMT* зафиксировано в 50 % случаев с мутантным геном *KRAS*.

Для злокачественных новообразований в толстой и прямой кишке, характеризующихся наличием мутаций в гене *KRAS* и отсутствием или низким уровнем CIMP, в других исследованиях показано более благоприятное течение болезни с большей общей выживаемостью по сравнению с опухолями, несущими мутации в гене *BRAF* V600 и CIMP-фенотип [19]. В нашем исследовании были выделены группы KPP по признаку метастазирования – основного показателя прогрессирования заболевания. Основная доля активирующих мутаций в гене *KRAS* была идентифицирована в образцах KPP с метастазами в регионарные лимфоузлы (80 %). По одной SNP было обнаружено в других группах: KPP без метастазов и KPP с удаленными метастазами (табл. 4). Обращает внимание разный характер распределения в исследованной выборке событий гиперметилирования промоторных участков и активирующих мутаций в гене *KRAS* при отсутствии мутаций в гене *BRAF*. Выявленная тенденция указывает на возможность использования показателей уровня метилирования исследованных генов как маркеров прогрессирования KPP в случае опухолей, несущих мутацию в гене *KRAS*.

Заключение

Использование метода пиросеквенирования позволило продемонстрировать статистически достоверное увеличение уровня метилирования промоторных участков генов-онкосупрессоров *APC*, *CDH13*, *MGMT* в опухолях KPP по сравнению с образцами нормальной ткани в 40 56 и 32 % случаев соответственно. Уровень CpG-метилирования генов в нашем исследовании не коррелировал с возрастом и полом больных KPP.

Статус гиперметилирования по одному и более гену был зафиксирован во всех 10 образцах опухоли с мутациями в гене *KRAS*, однако не было обнаружено достоверной корреляции между этими показателями. Мутации в гене *KRAS* преобладали в тканях опухолей КРП с метастазами в регионарные лимфоузлы (67 % случаев $T_{3-4}N_1M_0$), а CpG-гиперметилирование от 1 до 3 исследованных генов было статистически достоверно ассоциировано с формированием как отдаленных метастаз ($\chi^2=6,52$, $p=0,017$), так и с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов ($\chi^2=6,39$, $p=0,019$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Корниенко И.В., Водолажский Д.И., Вейко В.П., Щербаков В.В., Иванов П.Л. Подготовка биологического материала для молекулярно-генетических идентификационных исследований при массовом поступлении неопознанных тел. Ростов н/Д: ООО «Ростиздат», 2001. 256 с.
2. Одинова И.Н., Писарева Л.Ф., Хряпенов А.В. Эпидемиология злокачественных новообразований в мире // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 5. С. 95–101.
3. Catalogue of somatic mutations in cancer – COSMIC (<http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic> 11.11.2015).
4. Chen J., Rocken C., Lofton-Day C., Schulz H.U., Muller O., Kutzner N., Malfertheiner P., Ebert M.P. Molecular analysis of APC promoter methylation and protein expression in colorectal cancer metastasis // Carcinogenesis. 2005. Vol. 26 (1). P. 37–43.
5. Ding Z.Y., Jiang T., Piao Y., Han T., Han Y.L., Xie X.D. Meta-analysis of the association between APC promoter methylation and colorectal cancer // Onco Targets Ther. 2015. Vol. 5 (8). P. 211–222. doi: 10.2147/OTT.S75827.
6. Esteller M. Molecular origins of cancer: epigenetics in cancer // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358 (11). P. 1148–1096.
7. Grady W.M., Carethers J.M. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis // Gastroenterology. 2008. Vol. 135 (4). P. 1079–1099. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.076.
8. Hibi K., Nakao A. Lymph node metastasis is infrequent in patients with highly-methylated colorectal cancer // Anticancer Res. 2006. Vol. 26 (1A). P. 55–58.
9. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types // Genome Biol. 2013. Vol. 14 (10). R. 115.
10. Jass J.R. Colorectal cancer: a multipathway disease // Critical Reviews in Oncogenesis. 2006. Vol. 12 (3–4). P. 273–287.
11. Kit O.I., Vodolazhskiy D.I., Gevorkyan Y.A., Soldatkina N.V. KRAS gene mutations and gender differences in colorectal cancer // Int. J. Biomed. 2015. Vol. 5 (1). P. 11–15.
12. Kim M.S., Lee J., Sidransky D. DNA methylation markers in colorectal cancer // Cancer Metastasis Rev. 2010. Vol. 29 (1). P. 181–206. doi: 10.1007/s10555-010-9207-6.
13. Kontic M., Stojic J., Jovanovic D., Bunjevacki V., Ognjanovic S., Kuriger J., Puimala S., Nelson H.H. Aberrant promoter methylation of CDH13 and MGMT genes is associated with clinicopathological characteristics of primary non small cell lung carcinoma // Clin. Lung Cancer. 2012. Vol. 13 (4). P. 297–303. doi: 10.1016/j.clcc.2011.11.003.
14. Lof-Ohlin Z.M., Nilsson T.K. Pyrosequencing assays to study promoter CpG site methylation of the O6-MGMT, hMLH1, p14ARF, p16INK4a, RASSF1A, and APC1A genes // Oncol. Rep. 2009. Vol. 21 (3). P. 721–729.
15. Nagasaka T., Sasamoto H., Notohara K., Cullings H.M., Takeda M., Kimura K., Kambara T., MacPhee D.G., Young J., Leggett B.A., Jass J.R., Tanaka N., Matsubara N. Colorectal cancer with mutation in BRAF, KRAS, and wild-type with respect to both oncogenes showing different patterns of DNA methylation // Clin. Oncol. 2004. Vol. 22 (22). P. 4584–4594.
16. Nakagawa H., Nuovo G.J., Zervos E.E., Martin E.W., Salovey Jr.R., Aaltonen L.A., de la Chapelle A. Age-related hypermethylation of the 5' region of MLH1 in normal colonic mucosa is associated with microsatellite-unstable colorectal cancer development // Cancer Res. 2001. Vol. 61 (19). P. 6991–6995.
17. Ogino S., Goel A. Molecular classification and correlates in colorectal cancer // J. Mol. Diag. 2008. Vol. 10 (1). P. 13–27. doi: 10.2353/jmolx.2008.070082.
18. Patterson K., Molloy L., Qu W., Clark S. DNA Methylation: Bisulphite Modification and Analysis // J. Vis. Exp. 2011. Vol. 56. pii. 3170. doi: 10.3791/3170.
19. Phipps A.I., Limburg P.J., Baron J.A., Burnett-Hartman A.N., Weisenberger D.J., Laird P.W., Sinicrope F.A., Rosty C., Buchanan D.D., Potter J.D., Newcomb P.A. Association Between Molecular Subtypes of Colorectal Cancer and Patient Survival // Gastroenterology. 2015. Vol. 148 (1). P. 77–87. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.038.
20. Taniguchi H., Yamazaki K., Yoshino T., Muro K., Yatabe Y., Watanabe T., Ebi H., Ochiai A., Baba E., Tsuchihara K. Japanese Society of Medical Oncology Clinical Guidelines: RAS (KRAS/NRAS) mutation testing in colorectal cancer patients // Cancer Sci. 2015. Vol. 106 (3). P. 324–327. doi: 10.1111/cas.12595.
21. de Vogel S., Weijenberg M.P., Herman J.G., Wouters K.A., de Goeij A.F., van den Brandt P.A., de Bruine A.P., van Engeland M. MGMT and MLH1 promoter methylation versus APC, KRAS and BRAF gene mutations in colorectal cancer: indications for distinct pathways and sequence of events // Ann Oncol. 2009. Vol. 20 (7). P. 1216–1222. doi: 10.1093/annonc/mdn782.
22. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R., Kern S.E., Preisinger A.C., Leppert M., Nakamura Y., White R., Smits A.M., Bos J.L. Genetic alterations during colorectal tumor development // N. Engl. J. Med. 1988. Vol. 319 (9). P. 525–532.

Поступила 22.12.15.
Принята в печать 10.02.16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, профессор, директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация). SPIN-код: 1728-0329.

Водолажский Дмитрий Игоревич, кандидат биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: dvodolazhsky@gmail.com. SPIN-код: 6660-5361.

Двадненко Константин Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: sarmatkv@gmail.com. SPIN-код: 4497-1769.

Олейников Денис Дамирович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: 110588h@mail.ru.

Олейникова Елена Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: lена_gudueva@mail.ru. SPIN-код: 5840-4093.

Ефимова Ирина Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: 9889966451i@gmail.com. SPIN-код: 1982-5034.

Тимошкина Наталья Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: n_timoshkina@mail.ru. SPIN-код: 9483-4330

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

ABERRANT METHYLATION OF THE PROMOTER OF APC, CDH13 AND MGMT GENES IN COLORECTAL CANCER PATIENTS

O.I. Kit, D.I. Vodolazhskiy, K.V. Dvadenko, I.I. Efimova, E.N. Oleynikova, D.D. Oleynikov, N.N. Timoshkina

Rostov Cancer Research Institute of the Ministry of Health, Rostov-on-Don
63, 14th line Street, 344037-Rostov-on-Don, Russia. E-mail: n_timoshkina@mail.ru

Abstract

Aberrant methylation of gene promoter regions is the main epigenetic change characterizing colorectal cancer. Methylation levels of 42 CpG-sites of promoter regions of the *MGMT*, *APC* and *CDH13* genes in colorectal cancer were studied in comparison with methylation levels of the adjacent normal tissue in 25 patients. Pyrosequencing showed an increase in methylation levels of promoter regions of the *MGMT*, *APC* and *CDH13* genes in tumor samples by 3 to 5 times. These tumor samples were screened for activating SNP-mutations in the *KRAS* (40 %), *NRAS* (0 %) and *BRAF* (0 %) oncogenes. SNP-mutations in the *KRAS* gene were accompanied by hypermethylation of one or more promoters of the studied genes. Association of this epigenetic index with tumor metastasis was proved. The data on an increase in methylation of the promoter regions of oncosuppressor genes can be used as sensitive prognostic markers of progression and metastasis of colorectal cancer.

Key words: CpG-methylation, colorectal cancer, *MGMT*, *APC*, *CDH13*, *CIMP*.

REFERENCES

1. Kornienko I.V., Vodolazhskiy D.I., Vejko V.P., Shherbakov V.V., Ivanov P.L. Preparation of biological material for molecular-genetic identification surveys at mass admission of unidentified bodies. Rostov-on-Don: «Rostizdat», 2001. 256 p. [in Russian]
2. Odintsova I.N., Pisareva L.F., Hryapenkov A.V. Epidemiology of malignant tumors in the world // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2015. № 5. P. 95–101. [in Russian]
3. Catalogue of somatic mutations in cancer – COSMIC (<http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic> 11.11.2015).
4. Chen J., Rocken C., Lofton-Day C., Schulz H.U., Muller O., Kutzner N., Malfertheiner P., Ebert M.P. Molecular analysis of APC promoter methylation and protein expression in colorectal cancer metastasis // Carcinogenesis. 2005. Vol. 26 (1). P. 37–43.
5. Ding Z.Y., Jiang T., Piao Y., Han T., Han Y.L., Xie X.D. Meta-analysis of the association between APC promoter methylation and colorectal cancer // Onco Targets Ther. 2015. Vol. 5 (8). P. 211–222. doi: 10.2147/OTT.S75827.
6. Esteller M. Molecular origins of cancer: epigenetics in cancer // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358 (11). P. 1148–1096.
7. Grady W.M., Carethers J.M. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis // Gastroenterology. 2008. Vol. 135 (4). P. 1079–1099. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.076.
8. Hibi K., Nakao A. Lymph node metastasis is infrequent in patients with highly-methylated colorectal cancer // Anticancer Res. 2006. Vol. 26 (1A). P. 55–58.
9. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types // Genome Biol. 2013. Vol. 14 (10). R. 115.
10. Jass J.R. Colorectal cancer: a multipathway disease // Critical Reviews in Oncogenesis. 2006. Vol. 12 (3–4). P. 273–287.
11. Kit O.I., Vodolazhskiy D.I., Gevorkyan Y.A., Soldatkina N.V. KRAS gene mutations and gender differences in colorectal cancer // Int. J. Biomed. 2015. Vol. 5 (1). P. 11–15.
12. Kim M.S., Lee J., Sidransky D. DNA methylation markers in colorectal cancer // Cancer Metastasis Rev. 2010. Vol. 29 (1). P.181–206. doi: 10.1007/s10555-010-9207-6.
13. Kontic M., Stojic J., Jovanovic D., Bunjevacki V., Ognjanovic S., Kuriger J., Puumala S., Nelson H.H. Aberrant promoter methylation of CDH13 and MGMT genes is associated with clinicopathological characteristics of primary non small cell lung carcinoma // Clin. Lung Cancer. 2012. Vol. 13 (4). P. 297–303. doi: 10.1016/j.clcc.2011.11.003.
14. Lof-Ohlin Z.M., Nilsson T.K. Pyrosequencing assays to study promoter CpG site methylation of the O6-MGMT, hMLH1, p14ARF, p16INK4a, RASSF1A, and APC1A genes // Oncol. Rep. 2009. Vol. 21 (3). P. 721–729.
15. Nagasaka T., Sasamoto H., Notohara K., Cullings H.M., Takeda M., Kimura K., Kambara T., MacPhee D.G., Young J., Leggett B.A., Jass J. R., Tanaka N., Matsubara N. Colorectal cancer with mutation in BRAF, KRAS, and wild-type with respect to both oncogenes showing different patterns of DNA methylation // Clin. Oncol. 2004. Vol. 22 (22). P. 4584–4594.
16. Nakagawa H., Nuovo G.J., Zervos E.E., Martin E.W., Salvoara Jr.R., Aaltonen L.A., de la Chapelle A. Age-related hypermethylation of the 5' region of MLH1 in normal colonic mucosa is associated with microsatellite-unstable colorectal cancer development // Cancer Res. 2001. Vol. 61 (19). P. 6991–6995.

17. Ogino S., Goel A. Molecular classification and correlates in colorectal cancer // J. Mol. Diag. 2008. Vol. 10 (1). P. 13–27. doi: 10.2353/jmoldx.2008.070082.
18. Patterson K., Molloy L., Qu W., Clark S. DNA Methylation: Bisulphite Modification and Analysis // J. Vis. Exp. 2011. Vol. 56. pii. 3170. doi: 10.3791/3170.
19. Phipps A.I., Limburg P.J., Baron J.A., Burnett-Hartman A.N., Weisenberger D.J., Laird P.W., Sinicrope F.A., Rosty C., Buchanan D.D., Potter J.D., Newcomb P.A. Association Between Molecular Subtypes of Colorectal Cancer and Patient Survival // Gastroenterology. 2015. Vol. 148 (1). P. 77–87. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.038.
20. Taniguchi H., Yamazaki K., Yoshino T., Muro K., Yatabe Y., Watanabe T., Ebi H., Ochiai A., Baba E., Tsuchihara K. Japanese Society of Medical Oncology Clinical Guidelines: RAS (KRAS/NRAS) mutation testing in colorectal cancer patients // Cancer Sci. 2015. Vol. 106 (3). P. 324–327. doi: 10.1111/cas.12595.
21. de Vogel S., Weijenberg M.P., Herman J.G., Wouters K.A., de Goeij A.F., van den Brandt P.A., de Bruine A.P., van Engeland M. MGMT and MLH1 promoter methylation versus APC, KRAS and BRAF gene mutations in colorectal cancer: indications for distinct pathways and sequence of events // Ann Oncol. 2009. Vol. 20 (7). P. 1216–1222. doi: 10.1093/annonc/mdn782.
22. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R., Kern S.E., Preisinger A.C., Leppert M., Nakamura Y., White R., Smits A.M., Bos J.L. Genetic alterations during colorectal tumor development // N. Engl. J. Med. 1988. Vol. 319 (9). P. 525–532.

Received 22.12.15.

Accepted 10.02.16.

ABOUT THE AUTHORS

Kit Oleg I., MD, DSc, Professor, Director of the Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-code: 1728-0329.

Vodolazhskij Dmitrij I., PhD, Head of Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: dvodolazhsky@gmail.com. SPIN-code: 6660-5361.

Dvadnenko Konstantin V., MD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: sarmatkv@gmail.com. SPIN-code: 4497-1769.

Olejniov Denis D., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: 110588h@mail.ru.

Olejniov Elena N., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: lena_gudueva@mail.ru. SPIN-code: 5840-4093.

Efimova Irina Yu., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: 9889966451i@gmail.com. SPIN-code: 1982-5034.

Timoshkina Natal'ja N., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: n_timoshkina@mail.ru. SPIN-code: 9483-4330.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

ПРИМЕНЕНИЕ ПОДПОДБОРОДОЧНОГО ЛОСКУТА В ЗАМЕЩЕНИИ ДЕФЕКТОВ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

О.А. Саприна¹, М.А. Кропотов¹, М.В. Ломая²

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва¹

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России, г. Москва²

115448, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: isabekian@mail.ru¹

Аннотация

Для реконструкции дефектов у больных со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта используются различные перемещенные и свободные лоскуты. В статье представлен анализ результатов лечения больных, которым выполнялась реконструкция с использованием перемещенного подподбородочного лоскута.

Ключевые слова: рак слизистой оболочки полости рта, хирургическое лечение, реконструкция дефектов, подподбородочный лоскут.

Рак слизистой оболочки полости рта занимают 6-е место в мире по частоте встречаемости, составляя около 30 % среди опухолей головы и шеи [9]. Несмотря на то, что указанные новообразования относятся к опухолям визуальной локализации, выявляемость на ранних стадиях сохраняется на низком уровне. До 65,4 % больных поступают в специализированные учреждения с местнораспространенным процессом, что приводит к высокой смертности уже на первом году с момента постановки диагноза [1].

Распространенность опухолевого процесса является основным фактором, влияющим на показатели 5-летней выживаемости, которая составляет при T₁-T₂ – 80–90 %, при T₃-T₄ – 30–60 % [8]. Существуют различные лечебные подходы при раке слизистой оболочки полости рта, но в последнее время превалирует тенденция к применению хирургических вмешательств с одномоментной реконструкцией дефекта на 1-м этапе лечения. Показания к назначению послеоперационного лучевого или химиолучевого лечения определяются данными морфологического исследования операционного материала.

Выбор метода реконструкции дефекта зависит от его размера и локализации, возраста, сопутствующей патологии, прогноза заболевания, предпочтения хирурга и пациента. Для реконструкции дефектов слизистой оболочки дна полости рта в основном используются два методики –

различные варианты перемещенных лоскутов и свободные лоскуты. В последние десятилетия чаще всего применяются реваскуляризированные кожно-фасциальные лоскуты (лучевой и переднебоковой бедренный), которые используют для замещения средних и больших дефектов полости рта с хорошими функциональными результатами [7, 15]. Однако их применение имеет свои особенности. Необходимы определенные хирургические навыки, техническое обеспечение, при таком типе хирургической пластики увеличивается продолжительность операции по сравнению с использованием регионарных лоскутов, при заборе лучевого лоскута образуются выраженные косметические дефекты в донорской зоне [11].

В связи с этим продолжается поиск новых методов реконструкции с целью улучшения функциональных результатов, снижения травматичности без ущерба онкологической радикальности. В литературе активно обсуждается вопрос о реконструкции дефектов подподбородочным лоскутом. В имеющихся публикациях можно встретить несколько вариантов названий этого лоскута, часть авторов считают его кожно-фасциальным, другие, учитывая, что в лоскут забирается часть мышцы, называют его кожно-мышечно-фасциальным. Методика была описана в 1993 г. D. Martin et al. [10], Кровоснабжение лоскута подразделяется на ортоградное и ретроградное и происходит за счет подподбородочных артерии и вен, ветвей лицевых

сосудов [4]. Этот лоскут имеет ряд преимуществ по сравнению со свободными трансплантатами, к которым относятся легкость и простота забора, отсутствие дефекта донорского места, возможность большого размера, широкая дуга вращения, осевое кровоснабжение, близость к полости рта и возможность различной толщины [12, 17]. Формирование этого трансплантата является этапом шейной лимфодиссекции, что не требует дополнительных разрезов на коже. Подподбородочный лоскут успешно применяется для возмещения дефектов полости рта, кожи лица, ротоглотки и закрытия глоточных свищей [6, 18, 19].

Место этой методики при комбинированной пластике дефекта, возникающего при сегментарной резекции челюсти, еще не определено, однако в мировой литературе имеются единичные публикации, посвященные подобному клиническому опыту. В 2011 г. А. Auman et al. [3] применили лоскут после сегментарной резекции челюсти с реконструктивной пластиной у 3 пациентов, у двух из которых был частичный некроз трансплантата, но при этом не потребовалось хирургическое вмешательство. Следует отметить, что авторы не указывают уровни резекции нижней челюсти, что имеет важное значение. При использовании лоскута после краевой резекции нижней челюсти некроза не отмечено ни в одном случае. В исследовании T.L. Chow et al. [5] сообщено о двух частичных некрозах из 10 случаев. В 2014 году были представлены результаты лечения 35 пациентов. В 2 (5,7 %) возник некроз перемещенного лоскута [14]. В литературе обсуждается вопрос о влиянии предоперационной лучевой терапии на жизнеспособность лоскута. Отмечено, что частота некрозов выше у больных, получавших предоперационное облучение [16]. Кроме осложнений, связанных с нарушением кровоснабжения лоскута, также возможно развитие паралича маргинальной ветви лицевого нерва, которое встречается в 0–17 %.

Преимущества использования данной реконструктивной методики лоскута в хирургии головы и шеи неоспоримы. Однако у больных со злокачественными опухолями полости рта очень высок риск регионарного метастазирования, что определяет неоднозначные оценки специалистов относительно онкологических результатов при использовании подподбородочного лоскута [2, 5, 13]. Опасения связаны с возможностью реализации метастазов в лимфатических узлах, которые перемещаются вместе с клетчаткой вокруг сосудистой ножки перемещенного лоскута. При анализе результатов у трех больных из 10 были диагностированы рецидивы рака ротоглотки, однако авторы связывают это с агрессивным характером опухоли, а не с перемещенным лоскутом. В работе А. Auman et al. [3] ни у одного из 21 пациента не было рецидива в области перемещенного лоскута. Отсутствие отрицательного влияния на онколо-

гические результаты при использовании подподбородочного лоскута подтверждается и другими авторами [2, 13].

Целью исследования явилась оценка эффективности применения подподбородочного лоскута для замещения дефектов слизистой оболочки полости рта у больных злокачественными новообразованиями этой анатомической зоны.

Материал и методы

В НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина в отделении опухолей черепно-лицево-носовой области с февраля по август 2015 г. было выполнено 9 операций с применением подподбородочного лоскута для реконструкции дефектов полости рта. Среди больных пациенты мужского пола (5 мужчин и 4 женщины). Средний возраст – 56 лет (45–65 лет). У всех пациентов был морфологически верифицирован плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта различной степени дифференцировки. Рак слизистой оболочки дна полости рта диагностирован у 4 больных, рак языка – у 4 пациентов, в 1 случае опухоль локализовалась в области альвеолярного края нижней челюсти.

Распространенность опухолевого процесса соответствовала символу T_3 – у 6, T_2 – у 3 больных. Это обусловлено тем, что при меньшей распространенности (T_1) возможно замещение дефекта более простыми методами. При большей распространенности опухоли (T_4) возникает необходимость использования другого пластического материала, превышающего по объему подподбородочный лоскут, либо применить вариант с костной пластикой.

На выбор метода пластики влияли такие факторы, как локализация и распространенность опухоли, предполагаемый размер и состав дефекта, сопутствующая патология. Необходимость использования подподбородочного лоскута возникает в случае выполнения резекции языка и тканей дна полости рта (в 1-м случае и краевой резекции нижней челюсти), так как лоскут, замещающий дефект, не только возмещает дефицит тканей, но и предотвращает ограничение движения сформированной культи языка. Размер кожной площадки (до 8×14 см) и длина питающей ножки являются достаточными для выполнения этой функции, кроме того, при необходимости укрытия опиленного края нижней челюсти или реконструктивной пластины в случае выполнения различных видов резекции нижней челюсти.

В зависимости от локализации первичной опухоли выполнялись операции различного типа (резекция языка, тканей дна полости рта, краевая и сегментарная резекция нижней челюсти) и объема лимфодиссекции (ипсилатеральные и билатеральные). В группе больных с N_0 выполнялись супраомохиоидальная лимфодиссекция (таблица). При наличии регионарного метастазирования на

Таблица

**Характеристика больных раком слизистой оболочки полости рта, которым выполнялась
реконструкция подподбородочным лоскутом**

№	Пол	Локализация	TNM	Объем резекции	Вариант ЛД
1	Жен	Дно полости рта	T ₃ N ₀ M ₀	Язык, дно полости рта, краевая резекция нижней челюсти	Билатеральная СОХЛД
2	Жен	Язык	T ₃ N ₂ M ₀	Язык, дно полости рта	Ипсилатеральная МРЛД
3	Муж	Язык	T ₂ N ₀ M ₀	Язык, дно полости рта	Билатеральная СОХЛД
4	Муж	Язык	T ₂ N ₂ M ₀	Язык, дно полости рта	Ипсилатеральная МРЛД + контралатеральная СОХЛД
5	Муж	Дно полости рта	T ₃ N ₀ M ₀	Язык, дно полости рта	Билатеральная СОХЛД
6	Муж	Дно полости рта	T ₃ N ₀ M ₀	Язык, дно полости рта	Ипсилатеральная МРЛД + контралатеральная СОХЛД
7	Жен	Альвеолярный край	T ₃ N ₀ M ₀	Сегментарная резекция нижней челюсти, дно полости рта	Ипсилатеральная СОХЛД
8	Жен	Дно полости рта	T ₂ N ₀ M ₀	Язык, дно полости рта	Билатеральная СОХЛД
9	Муж	Язык	T ₃ N ₀ M ₀	Язык, дно полости рта	Ипсилатеральная СОХЛД

Примечание: ЛД – лимфодиссекция, СОХЛД – супраомохиоидальная лимфодиссекция, МРЛД – модифицированная радикальная лимфодиссекция.

стороне поражения выполнялись модифицированные радикальные лимфодиссекции. Билатеральные лимфодиссекции выполнены 6 пациентам, что было связано либо с распространением первичной опухоли за среднюю линию, либо при ее срединной локализации. Всем больным в конце операции, в обязательном порядке устанавливался носопищеводный зонд.

Результаты и обсуждение

При анализе послеоперационных осложнений установлено, что у 2 больных наблюдался паралич мандибулярной ветви лицевого нерва, что обусловлено особенностями выкраивания лоскута. Во всех случаях не отмечено осложнений со стороны лоскута, связанных с нарушением его кровоснабжения, заживление раны в полости рта происходило первичным натяжением, самостоятельное питание восстановлено в сроки от 8–11 дней. Полученные данные свидетельствуют об устойчивой анатомии сосудистой ножки лоскута, достаточной простоте выкраивания, хорошем диаметре питающих сосудов, обеспечивающих адекватную васкуляризацию и достаточную длину сосудистой ножки, которая позволяет перемещать трансплантат в полость рта.

В послеоперационном периоде всем больным проведена дистанционная лучевая терапия в разовой дозе 2 Гр, СОД 50 Гр. При гистологическом исследовании удаленной клетчатки в двух случаях были выявлены метастатически измененные лимфатические узлы. Несмотря на то, что данный вид пластического материала применяется в нашей клинике с февраля 2015 г. и прослеженность пациентов составила несколько месяцев, мы считаем необходимым представить предварительные

онкологические результаты. Случаев прогрессирования не отмечено как в зоне удаления первичной опухоли, так и в области лимфодиссекции.

Необходимо отметить, что, несмотря на все удобства формирования лоскута, существуют и определенные трудности при его применении. На мерах их преодоления мы хотели бы остановиться более подробно. Основная проблема при заборе лоскута – наличие регионарных метастазов в верхней трети шеи или подчелюстной области, что не только может изменить анатомию этой области и затруднить визуализацию сосудистой ножки, но и способствовать тому, что вместе с окружающей сосудистой можно переместить к зоне дефекта ножку клетчатки, содержащей метастатически пораженные лимфатические узлы. Развитие сиалоденита подчелюстной слюнной железы, что часто наблюдается при поражении ее выводного протока железы у больных раком слизистой оболочки дна полости рта, может вызвать значительные трудности при выкраивании лоскута в результате изменения анатомии этой зоны, а также структуры мягких тканей в области сосудистой ножки лоскута. Кроме того, подчелюстной сиалоденит не всегда можно дифференцировать от метастатических лимфоузлов. Данные клинические ситуации могут явиться противопоказаниями для применения подподбородочного лоскута. Решение этой проблемы состоит в формировании лоскута на контралатеральной стороне, при этом длина кожной площадки трансплантата и срединная локализация опухоли в полости рта позволяют возместить дефект подподбородочным лоскутом. Учитывая, что данная методика крайне редко применяется в России и в отечественной литературе нет описания методики забора, мы решили представить клини-



Рис. 1. Вид опухоли в области дна полости рта с переходом на ткани языка и альвеолярный край нижней челюсти

ческий случай с демонстрацией дооперационного планирования, описанием методики выкраивания и этапов операции.

Пациентка Ф., 65 лет, обратилась в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с жалобами на наличие язвенного дефекта в области дна полости рта. При осмотре в этой зоне определялась опухоль инфильтративно-язвенной формы роста, размером 5,0×4,0 см, распространяющаяся на нижнюю поверхность языка, альвеолярный край нижней челюсти (рис. 1). При обследовании морфологически верифицирован плоскоклеточный рак слизистой оболочки тканей дна полости рта $T_3N_0M_0$. Лимфатические узлы шеи с двух сторон не пальпировались. По данным КТ лицевого скелета костной деструкции не выявлено. С учетом предполагаемого дефекта в полости рта, произведена разметка кожного фрагмента, выделена проекция передних брюшек двубрюшных мышц с двух сторон. На рис. 2 представлен предполагаемый ход подподбородочных артерии и вены, ветвей лицевых сосудов.

Верхний край лоскута располагается на 1,0×1,5 см ниже нижней челюсти, максимальная ширина лоскута определяется «pinch» тестом с целью возможного закрытия дефекта донорского ложа. В данном случае размер лоскута составил 7,0×11,0 см. Длина лоскута может варьировать, при необходимости производится забор от правого до левого углов нижней челюсти. Учитывая особенность разреза при заборе лоскута, возможно выполнение как односторонних, так и двусторонних лимфодиссекций. При этом возможно как выполнять лимфодиссекцию, так и производить выкраивание лоскута. В первом случае обязательным условием является сохранение лицевых сосудов.

В нашем исследовании выполнялся забор лоскута на первом этапе с последующим иссечением лимфатического аппарата. После рассечения кожи, подкожной клетчатки, мышцы и мобилизации кожных лоскутов выделялась и сохраня-



Рис. 2. Предполагаемый ход подподбородочных артерии и вены

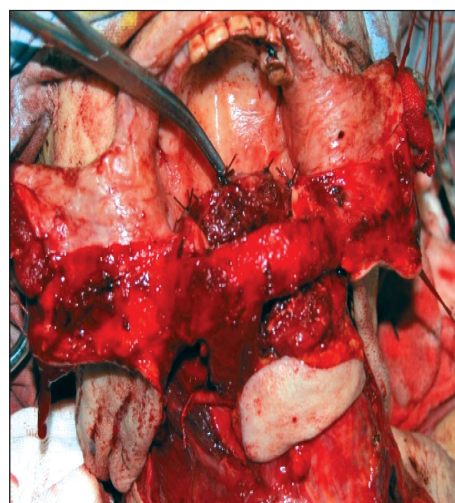


Рис. 3. Этап операции после удаления первичной опухоли

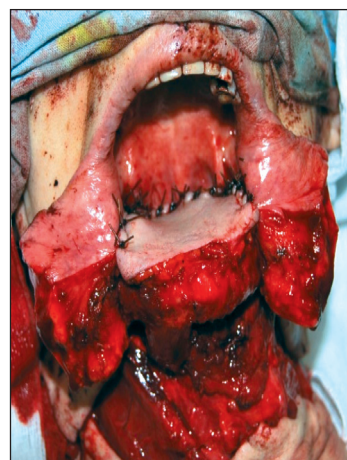


Рис. 4. Этап операции после частичной фиксации лоскута

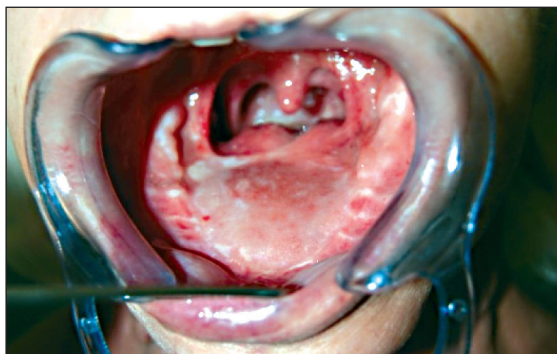


Рис. 5. Вид полости рта спустя 4 мес после лечения, хорошая адаптация перемещенного лоскута

лась маргинальная ветвь лицевого нерва. После мобилизации лоскутов выделялся верхний полюс подчелюстной слюнной железы, выше которого визуализировались подподбородочные сосуды, питающие сосуды лоскута. Далее производится рассечение кожи в области дистального края лоскута с учетом намеченных границ. Подкожная мышца включается в лоскут, и после мобилизации лоскута до средней линии на ипсилатеральной стороне производится резекция переднего брюшка двубрюшной мышцы, челюстно-подъязычной мышцы, которые пересекаются у подъязычной кости и у нижней челюсти. С целью увеличения дуги вращения лоскута возможно лигирование лицевых сосудов дистальнее подподбородочных ветвей. Далее выполнялась билатеральная супраомохиоидальная лимфодиссекция с сохранением лицевых сосудов на стороне формирования трансплантата. В представленном случае, учитывая распространенность первичной опухоли, была выполнена краевая резекция нижней челюсти, резекция тканей дна полости рта, субтотальная резекция языка (рис. 3). После формирования культи языка, через тоннель под нижней челюстью подбородочный лоскут перемещен в зону дефекта и фиксирован узловыми швами (рис. 4).

Послеоперационный период протекал без осложнений, рана зажила первичным натяжением. В плане комбинированного лечения больная получила послеоперационную лучевую терапию на первичный очаг и зоны регионарного метастазиро-



Рис. 6. Внешний вид больной через 4 мес после лечения

вания, СОД 50 Гр. Выписана в удовлетворительном состоянии.

При контрольном осмотре через 4 мес после операции отмечена хорошая адаптация лоскута в полости рта с укрытием опила нижней челюсти (рис. 5), умеренная толщина лоскута и достаточная ширина не нарушают подвижности языка и не затрудняют акт глотания. Поперечное направление разреза в верхней трети шеи отличается хорошей послеоперационной эстетичностью (рис. 6). Наблюдаемый определенный избыток кожи в латеральных отделах шеи с двух сторон, который возникает при ушивании раны, в случае необходимости может быть легко иссечен.

Таким образом, выполнение хирургического вмешательства на первом этапе лечения у больных раком слизистой оболочки полости рта распространенностью T_2 - T_3 предполагает одномоментное использование пластического материала с целью достижения функциональной и эстетической реабилитации. С нашей точки зрения, применение подбородочного лоскута является приоритетным и может определять стандарт в лечении рака слизистой оболочки полости рта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований России и стран СНГ в 2012 г. М., 2014. 203 с.
2. Abouchadi A., Capon-Degardin N., Patenôtre P., Martinot-Duquennoy V., Pellerin P. The submental flap in facial reconstruction: advantages and limitations // J. Oral. Maxillofac. Surg. 2007. Vol. 65 (5). P. 863–869.
3. Ayman A.A., Sakkary M.A., Khalil A.A., Rifaat M.A., Zayed S.B. The submental flap for oral cavity reconstruction: Extended indication and technical refinements // Head Neck Oncol. 2011. Vol. 3. P. 51. doi: 10.1186/1758-3284-3-51.
4. Chen W.L., Li J.S., Yang Z.H., Huang Z.Q., Wang J.U., Zhang B. Two submental island flaps for reconstructing oral and maxillofacial defects following cancer ablation // J. Oral. Maxillofac. Surg. 2008. Vol. 66 (6). P. 1145–1156. doi: 10.1016/j.joms.2007.09.023.

5. Chow T.L., Chan T.T., Chow T.K., Fung S.C., Lam S.H. Reconstruction with submental flap for aggressive orofacial cancer // Plast. Reconstr. Surg. 2007. Vol. 120 (2). P. 431–436.
6. Demir Z., Velidedeoglu H., Celebioğlu S. Repair of pharyngocutaneous fistulas with the submental artery island flap // Plast. Reconstr. Surg. 2005. Vol. 115 (1). P. 38–44.
7. Gender E.M. Reconstruction of the Head and Neck. New York: Thieme, 2012. P. 1–26.
8. Hilda E.S., Sasan K., Nancy L. Oral Cavity and Oropharynx Tumors // Radiol. Clin. N. Am. 2007. Vol. 45. P. 1–20.
9. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Smigal C., Thun M.J. Cancer statistics, 2006 // CA Cancer J. Clin. 2006. Vol. 56 (2). P. 106–130.
10. Martin D., Pascal J.F., Baudet J., Mondie J.M., Farhat J.B., Athoum A., Le Gaillard P., Peri G. The submental island flap: a new

donorsite. Anatomy and clinical applications as a free or pedicled flap // *Plast. Reconstr. Surg.* 1993. Vol. 92 (5). P. 867–873.

11. *Neligan P.C., Wei Fu-Chan.* Microsurgical reconstruction of the head and neck, QMP. St.Louis, 2010. P. 591–613.

12. *Pappas-Politis E., Driscoll D.C., Pierpont Y.N., Albear P.R., Carter W.L., Gould L.J.* Treatment of eccrine carcinoma of the chin via submental island flap // *Eplasty.* 2010. Vol. 10. e. 27.

13. *Pistre V., Pelissier P., Martin D., Lim A., Baudet J.* Ten years of experience with the submental flap // *Plast. Reconstr. Surg.* 2001. Vol. 108 (6). P. 1576–1581.

14. *Safdar J., Liu F.Y., Moosa Y., Xu Z.F., Li Z.N., Sun C.F.* Submental versus platysma flap for the reconstruction of complex facial defects following resection of head and neck tumors // *Pak. J. Med. Sci.* 2014. Vol. 30 (4). P. 739–744.

15. *Shah J.* Head and Neck. Surgery and oncology. Edinburg: Mosby, 2003. P. 173–235; 589–633.

16. *Taghinia A.H., Movassaghi K.D., Wang A.X., Pribaz J.J.* Reconstruction of the Upper Aerodigestive Tract with the Submental Artery Flap

// *Plast. Reconstr. Surg.* 2009. Vol. 123 (2). P. 562–570. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181977fe4.

17. *Tassinari J., Orlandino G., Fabrizio T., Calabrese L.* Submental flap in facial reconstructive surgery: Long-term casuistry revision // *Plast. Reconstr. Surg.* 2010. Vol. 126 (3). P. 139e–140e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181e3b570.

18. *You Y.H., Chen W.L., Wang Y.P., Liang J.* The feasibility of facial-submental artery island myocutaneous flaps for reconstructing defects of the oral floor following cancer ablation // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2010. Vol. 109 (6). e. 12–16. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.02.004.

19. *Zhang B., Wang J.G., Chen W.L., Yang Z.H., Huang Z.Q.* Reverse facial-submental artery island flap for reconstruction of oropharyngeal defects following middle and advanced-stage carcinoma ablation // *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2011. Vol. 49 (3). P. 194–197. doi: 10.1016/j.bjoms.2010.04.009.

Поступила 20.11.15.
Принята в печать 11.01.16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Саприна Оксана Александровна, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения опухолей головы и шеи, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: isabekian@mail.ru. AuthorID: 555604.

Кропотов Михаил Алексеевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением опухолей головы и шеи, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: drkropotov@mail.ru. AuthorID: 545180.

Ломая Марина Валерьяновна, врач-онколог, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: marine16-10@yandex.ru SPIN-код: 8213-1313.

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

APPLICATION OF THE SUBMENTAL FLAP FOR REPAIR OF ORAL DEFECTS IN PATIENTS WITH ORAL CANCER

O.A. Saprina¹, M.A. Kropotov¹, M.V. Lomaya²

N.N. Blokhin Russian Research Cancer Center, Moscow¹

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow²

24, Kashirskoe shosse, 115448, Moscow, 24, e-mail: isabekian@mail.ru¹

Abstract

To reconstruct defects of the oral cavity in patients with oral cancer, various displaced and free flaps are used. The paper presents the treatment outcomes of patients who underwent reconstruction of oral defects using the submental flap.

Key words: oral cancer, surgical treatment, reconstruction of defects, submental flap.

REFERENCES

1. *Davydov M.I., Aksel' E.M.* Statistics of malignant tumors ff Russia and CIS in 2012. M., 2014. 203 p. [in Russian]

2. *Abouchadi A., Capon-Degardin N., Patenôtre P., Martinot-Duquenois V., Pellerin V.* The submental flap in facial reconstruction: advantages and limitations // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2007. Vol. 65 (5). P. 863–869.

3. *Ayman A.A., Sakkary M.A., Khalil A.A., Rifaat M.A., Zayed S.B.* The submental flap for oral cavity reconstruction: Extended indication and technical refinements // *Head Neck Oncol.* 2011. Vol. 3. P. 51. doi: 10.1186/1758-3284-3-51.

4. *Chen W.L., Li J.S., Yang Z.H., Huang Z.Q., Wang J.U., Zhang B.* Two submental island flaps for reconstructing oral and maxillofacial defects following cancer ablation // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2008. Vol. 66 (6). P. 1145–1156. doi: 10.1016/j.joms.2007.09.023.

5. *Chow T.L., Chan T.T., Chow T.K., Fung S.C., Lam S.H.* Reconstruction with submental flap for aggressive orofacial cancer // *Plast. Reconstr. Surg.* 2007. Vol. 120 (2). P. 431–436.

6. *Demir Z., Velidedeoğlu H., Celebioğlu S.* Repair of pharyngocutaneous fistulas with the submental artery island flap // *Plast. Reconstr. Surg.* 2005. Vol. 115 (1). P. 38–44.

7. *Gender E.M.* Reconstruction of the Head and Neck. New York: Thieme, 2012. P. 1–26.

8. *Hilda E.S., Sasan K., Nancy L.* Oral Cavity and Oropharynx Tumors // *Radiol. Clin. N. Am.* 2007. Vol. 45. P. 1–20.

9. *Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Smigal C., Thun M.J.* Cancerstatistics, 2006 // *CA Cancer J. Clin.* 2006. Vol. 56 (2). P. 106–130.

10. *Martin D., Pascal J.F., Baudet J., Mondie J.M., Farhat J.B., Athoum A., Le Gaillard P., Peri G.* The submental island flap: a new donorsite. Anatomy and clinical applications as a free or pedicled flap // *Plast. Reconstr. Surg.* 1993. Vol. 92 (5). P. 867–873.

11. *Neligan P.C., Wei Fu-Chan.* Microsurgical reconstruction of the head and neck, QMP. St.Louis, 2010. P. 591–613.

12. *Pappas-Politis E., Driscoll D.C., Pierpont Y.N., Albear P.R., Carter W.L., Gould L.J.* Treatment of eccrine carcinoma of the chin via submental island flap // *Eplasty.* 2010. Vol. 10. e. 27.

13. *Pistre V., Pelissier P., Martin D., Lim A., Baudet J.* Ten years of experience with the submental flap // *Plast. Reconstr. Surg.* 2001. Vol. 108 (6). P. 1576–1581.

14. *Safdar J., Liu F.Y., Moosa Y., Xu Z.F., Li Z.N., Sun C.F.* Submental versus platysma flap for the reconstruction of complex facial defects following resection of head and neck tumors // *Pak. J. Med. Sci.* 2014. Vol. 30 (4). P. 739–744.

15. *Shah J.* Head and Neck. Surgery and oncology. Edinburg: Mosby, 2003. P. 173–235; 589–633.

16. *Taghinia A.H., Movassaghi K.D., Wang A.X., Pribaz J.J.* Reconstruction of the Upper Aerodigestive Tract with the Submental Artery Flap // *Plast. Reconstr. Surg.* 2009. Vol. 123 (2). P. 562–570. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181977fe4.

17. *Tassinari J., Orlandino G., Fabrizio T., Calabrese L.* Submental flap in facial reconstructive surgery: Long-term casuistry revision //

Plast. Reconstr. Surg. 2010. Vol. 126 (3). P. 139e–140e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181e3b570.

18. *You Y.H., Chen W.L., Wang Y.P., Liang J.* The feasibility of facial-submental artery island myocutaneous flaps for reconstructing defects of the oral floor following cancer ablation // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2010. Vol. 109 (6). e. 12–16. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.02.004.

19. *Zhang B., Wang J.G., Chen W.L., Yang Z.H., Huang Z.Q.* Reverse facial-submental artery island flap for reconstruction of oropharyngeal defects following middle and advanced-stage carcinoma ablation // *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2011. Vol. 49 (3). P. 194–197. doi: 10.1016/j.bjoms.2010.04.009.

Received 20.11.15.

Accepted 11.01.16.

ABOUT THE AUTHORS

Saprina Oxana A., PhD, Oncologist, Department of Tumors of Head and Neck, Russian Cancer Research Center memory of N.N. Blokhin (Moscow, Russia). E-mail: isabekian@mail.ru. AuthorID: 555604.

Kropotov Mikhail A., MD, DSc, Professor, Head of Department of Tumors of Head and Neck, Russian Cancer Research Center memory of N.N. Blokhin (Moscow, Russia). E-mail: drkropotov@mail.ru. AuthorID: 545180.

Lomaya Marina V., Oncologist, First Moscow State Medical University memory of I.M. Sechenov университет им. И.М. Сеченова (Moscow, Russia). E-mail: marine16-10@yandex.ru SPIN-code: 8213-1313.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

РОЛЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДА В ЛЕЧЕНИИ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО

А.А. Аксарин¹, М.Д. Тер-Ованесов²

Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут¹

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва²

628408, г. Сургут, ул. Энергетиков, 14, e-mail: alexaa1971@mail.ru¹

Аннотация

Представлены результаты хирургического лечения 41 больного мелкоклеточным раком лёгкого (МРЛ), из них лобэктомия была выполнена 26 (63,4 %), пневмонэктомия – 15 (36,6 %) пациентам. При I стадии пятилетняя выживаемость составила 66 %; при II стадии – 29 %; при III стадии – 21 %. Уровень пятилетней выживаемости при систематической лимфодиссекции составил 61 %, что значительно превосходило отдаленные результаты при иных вмешательствах на лимфатическом коллекторе легких. Мелкоклеточный рак лёгкого I и II стадии является показанием к радикальному вмешательству, которое должно выполняться в объёме лоб- или пневмонэктомии с систематической медиастинальной лимфодиссекцией и адъювантной химиотерапией.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак лёгкого, хирургическое и комбинированное лечение, отдаленные результаты.

Рак лёгкого – наиболее распространённое злокачественное новообразование как в мире, так и в России, и в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре [2]. В мире ежегодно диагностируется более 1 600 000 новых случаев рака лёгкого и 1 200 000 смертей от этого злокачественного заболевания. В России в 2013 г. диагностировано 45 076 первичных случаев (стандартизованный показатель – 23,54 на 100 тыс. населения). В 2013 г. в Югре зарегистрировано 440 новых случаев рака лёгкого (30,42 на 100 тыс. населения) [6]. Из них 61 (13,9 %) случай мелкоклеточного рака лёгкого (МРЛ).

Отличительными чертами МРЛ являются скрытое течение; быстрое развитие заболевания (удвоение объёма опухоли составляет в среднем 33 дня); раннее лимфогенное метастазирование; высокая чувствительность к цитостатическим препаратам [3, 7, 10, 17]. Применение только противоопухолевой терапии не позволяет достичь удовлетворительных результатов, пятилетняя выживаемость отмечена лишь у 2,3–5,0 % больных [5, 9, 19], что определило проведение настоящего исследования.

Цель исследования – определить место хирургического лечения мелкоклеточного рака лёгкого.

Материал и методы

В исследование включен 41 больной мелкоклеточным раком лёгкого, которым в Югре были выполнены радикальные операции в период с

1999 по 2011 г. Среди пациентов преобладали мужчины – 34 (82,9 %), женщин – 7 (17,1 %), соотношение 4,9:1 (табл. 1). Средний возраст составлял 53,2 года.

В 23 (56,1 %) случаях опухоли локализовались в правом, в 18 (43,9 %) – в левом лёгком. Независимо от стороны поражения пациенты чаще всего оперировались по поводу МРЛ I стадии (табл. 2). В 19 (46,3 %) случаях наблюдался центральный рак, в 22 (53,7 %) – периферический. У женщин превалировала периферическая форма опухоли – 71,4 %. При центральной локализации правое лёгкое было поражено – в 11 (57,9 %) случаях, левое – в 8 (42,1 %). При этом в нижней доле опухоль располагалась в 8 (19,5 %) случаях, в верхней доле – в 7 (17,0 %), в средней доле и главном бронхе – по 2 (4,9 %) наблюдения. При периферическом раке правое лёгкое было поражено – в 12 (54,5 %) случаях, левое – в 10 (45,5 %). При этом опухоль располагалась в верхней доле – в 16 (72,7 %), в нижней – в 4 (9,8 %), в средней – в 2 (4,9 %) наблюдениях.

До операции правильный гистологический диагноз – мелкоклеточный рак лёгкого – был установлен лишь у 9 (21,9 %) пациентов. В 3 (7,3 %) случаях гистологически процесс трактовался как плоскоклеточный рак. В остальных наблюдениях верификации до операции не было, что связано с периферическим расположением опухоли или неинформативностью однократного цитологического и гистологического исследования.

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Из них в возрастных группах:	
	41–60 лет	61–70 лет
Мужской (n=34)	29	5
Женский (n=18)	5	2
Всего (n=41)	34 (82,9 %)	7 (17,1 %)

Таблица 2

Зависимость распространённости процесса от стороны поражения

Стадия МРЛ	Правое лёгкое (n=23)	Левое лёгкое (n=18)
IA	3 (13,1 %)	1 (5,6 %)
IB	5 (21,7 %)	7 (38,9 %)
IIA	2 (8,7 %)	1 (5,6 %)
IIB	5 (21,7 %)	4 (22,2 %)
IIIA	8 (34,8 %)	5 (27,7 %)

Таблица 3

Методы лечения больных МРЛ в зависимости от стадии опухоли

Стадия заболевания	Метод лечения		
	Операция	Операция + химиотерапия	Операция + химиотерапия + ЛТ
IA	2 (4,9 %)	1 (2,4 %)	1 (2,4 %)
IB	6 (14,6 %)	4 (9,8 %)	2 (4,9 %)
IIA	-	2 (4,9 %)	1 (2,4 %)
IIB	2 (4,9 %)	6 (14,6 %)	1 (2,4 %)
IIIA	4 (9,8 %)	6 (14,6 %)	3 (7,3 %)
Итого	14 (34,1 %)	19 (46,3 %)	8 (19,5 %)

Распределение больных по объёму хирургического лечения: пневмонэктомии – 15 (36,6 %) операций, лобэктомии – 26 (63,4 %). Систематическая медиастинальная лимфодиссекция выполнена у 27 (65,9 %) пациентов, системная биопсия медиастинальных лимфоузлов – у 5 (12,2 %). В 9 (21,9 %) случаях лимфодиссекции не было, выполнялась биопсия лимфоузлов, подозрительных на метастатическое поражение.

Комбинированное лечение (операция с адъювантной полихимиотерапией) проводилось 27 (65,9 %) больным МРЛ, 8 (19,5 %) пациентам помимо хирургического лечения дополнительно была назначена лучевая терапия (ЛТ). В 14 (34,1 %) случаях осуществлено хирургическое лечение в монорежиме.

При МРЛ IA и IB стадий у 8 (19,5 %) пациентов использован хирургический метод лечения. При IIA стадии все пациенты получили адъювантную полихимиотерапию (ПХТ). При IIB и IIIA стадии преобладал комбинированный метод лечения – 7 (17,0 %) и 9 (21,9 %) пациентов. Четверо больных МРЛ IIIA стадии получили только хирургическое лечение, поскольку двое из них отказались от продолжения специального лечения, 1 пациент умер в раннем послеоперационном периоде, у 1 – развился бронхоплевральный свищ с эмпиемой плевры.

Сведения о больных систематизированы в базе данных Microsoft Excel. Полученные данные подвергались статистической обработке. Выживаемость была рассчитана методом Каплана – Мейера. Статистическая значимость различий выживаемости определялась по лог-ранговому критерию. Статистическая обработка данных выполнена в программе SPSS Statistics 17.0.

Результаты и обсуждение

Продолжительность жизни пациентов определялась состоянием региональных внутригрудных лимфоузлов и методом лечения, что соответствует литературным данным [1, 14]. Общая пятилетняя выживаемость составила 43,9 %, медиана выживаемости – 49 мес, при анализе полученных результатов очевидно преимущество комбинированного лечения с использованием АПХТ по сравнению с хирургическим вмешательством. Пятилетняя выживаемость при оперативном вмешательстве с АПХТ составила 47,5 %, при хирургическом лечении – 35,0 %, что согласуется с данными литературы [4, 9, 14, 15, 21].

При I стадии удалось достичь удовлетворительных результатов, одногодичная выживаемость – 100 %, трёхлетняя – 75 %, пятилетняя – 66 % (p<0,05, log rank test), медиана выживаемости не была до-

стигнута (рис. 1). В этой группе только половине пациентов проведена адъювантная полихимиотерапия. Наши данные подтверждаются и международными исследованиями [11, 13]. При более распространенном процессе (II стадия) показатели выживаемости были значимо хуже, одногодичная выживаемость составила 73 %, трёхлетняя – 54 %, пятилетняя – 29 %. Медиана выживаемости – 46 мес. Десяти из 12 пациентов проведена АПХТ, 2 – лучевая терапия. Неудовлетворительные результаты получены при III стадии, одногодичная выживаемость составила 41 %, трех- и пятилетняя выживаемость – 21 %. Медиана выживаемости – 11 мес, несмотря на то, что 9 из 13 пациентов была назначена АПХТ, 2 – лучевая терапия.

Полученные результаты согласуются с данными литературы. Так, в одноцентровом исследовании C.D. Jones et al. [12] пятилетняя выживаемость после резекции лёгкого и лимфодиссекции при II–IIIa стадиях МРЛ составила 52 %. Во второй фазе исследования, проведённого W. Eberhardt et al. (1999) [9], включающего химиолучевую терапию и хирургическое лечение при резекции R0 при МРЛ IV–IIIb стадиях, пятилетняя выживаемость достигла 63 %, медиана выживаемости – 68 мес.

Удовлетворительные показатели выживаемости были получены только у пациентов без метастатического поражения лимфоузлов pN_0 ($p < 0,025$, log rank test). Одногодичная выживаемость составила 100 %, трёхлетняя – 77 %, пятилетняя – 63 %. Медиана не была достигнута. При pN_1 более одного года прожили 62 % пациентов, трёхлетняя выживаемость составила 50 %, пятилетняя – 37 %. Медиана – 15 мес. При pN_2 более одного года прожили 46 % пациентов, тогда как трёхлетняя и пятилетняя выживаемость составила 18 %. Медиана – 11 мес (рис. 2). Полученные данные согласуются с современными мировыми тенденциями [14–16]. Кроме символа pN , на прогноз заболевания значительное влияние оказывает наличие VEGF и MVC [16].

Выживаемость после лобэктомий была значимо выше, чем после пневмонэктомий ($p < 0,05$, log rank test). При лобэктомии однолетняя, трёхлетняя и пятилетняя выживаемость составила 84, 63 и 53 % соответственно, при пневмонэктомии – 59, 34 и 19 % соответственно. Медиана выживаемости при лобэктомии не была достигнута, при пневмонэктомии она равнялась 19 мес (рис. 3). Наши результаты соответствуют данным, полученным D. Schreiber et al., медиана выживаемости после сублобарной резекции составила 23 мес, после лобэктомии – 40 мес, после пневмонэктомии – 20 мес. Пятилетняя выживаемость после лобэктомии составила 52,6 %, после сублобарной резекции или пневмонэктомии – 31,8 % [18]. О преимуществе лобэктомии свидетельствуют и данные M. Brock et al. [8]. В этом исследовании пятилетняя выживаемость после лобэктомии при МРЛ составила 50 %, тогда как после сублобарных

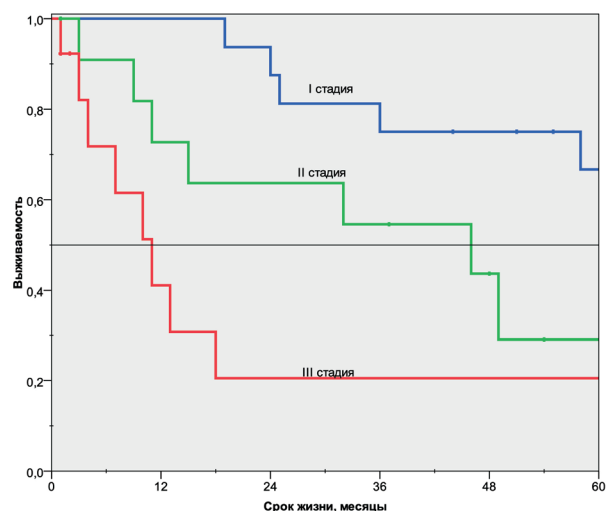


Рис. 1. Отдалённые результаты лечения больных мелкоклеточным раком лёгкого в зависимости от стадии

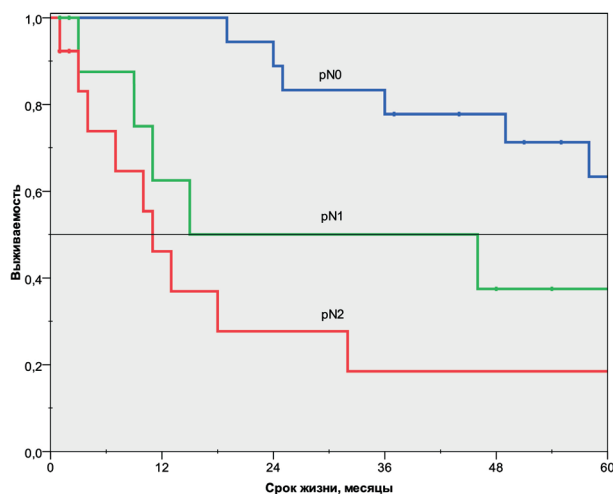


Рис. 2. Отдалённые результаты лечения больных мелкоклеточным раком лёгкого в зависимости от состояния внутригрудных лимфоузлов

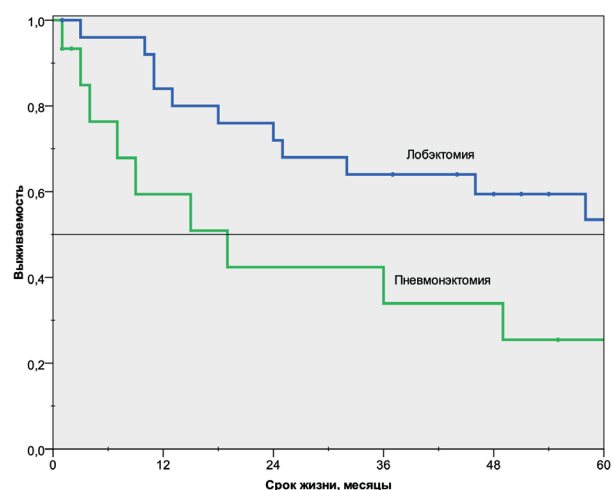


Рис. 3. Отдалённые результаты лечения больных мелкоклеточным раком лёгкого в зависимости от объёма выполненной операции

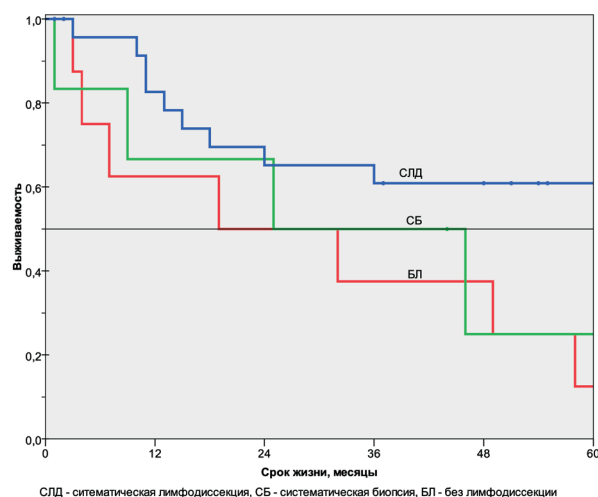


Рис. 4. Отдалённые результаты лечения больных мелкоклеточным раком лёгкого в зависимости от объёма лимфодиссекции

резекций – 20 %. Лучшие результаты при выполнении лобэктомии по сравнению с пневмонэктомией получены Y. Xu et al. Пятилетняя выживаемость после лобэктомии при МРЛ была 33 %, а при пневмонэктомии – 13 % [21]. Однако есть противоположные данные, полученные J. Yuequan et al. [20]. Общая выживаемость и медиана были лучше после пневмонэктомии, чем после лобэктомии, – 24,0 % и 28 мес против 11,1 % и 20 мес соответственно.

Выживаемость при МРЛ после выполнения систематической лимфодиссекции была значимо выше ($p < 0,05$, log rank test). Трёхлетняя выживаемость при систематической лимфодиссекции составила 61 %, при систематической биопсии – 50 %, без лимфодиссекции – 37 %. Пятилетняя – 61, 24 и 14 % соответственно. Медиана выживаемости

при систематической лимфодиссекции не была достигнута, при систематической биопсии она равнялась 25 мес, без лимфодиссекции – 19 мес (рис. 4).

Локальные внутригрудные рецидивы были выявлены у 8 (19,5 %) больных. При этом у 5 из них лимфодиссекция не выполнялась, а у 3 выполнена систематическая биопсия. В группе больных с систематической медиастинальной лимфодиссекцией локорегионарных рецидивов не было. Метастазирование в отдалённые органы наблюдалось у 18 (43,9 %) пациентов. Чаще всего поражался головной мозг, что обнаруживалось в ближайшие два года после операции. Для снижения риска развития церебральных метастазов может быть использовано профилактическое облучение головного мозга в СОД 25 или 30 Гр.

Заключение

Таким образом, поражение лимфоузлов любого уровня является неблагоприятным прогностическим признаком при мелкоклеточном раке лёгкого. Однако полный отказ от хирургического лечения при МРЛ также не оправдан. Мелкоклеточный рак лёгкого I и II стадии является показанием к радикальному вмешательству, которое должно выполняться в объёме лоб- или пневмонэктомии с систематической медиастинальной лимфодиссекцией, и обязательной адъювантной полихимиотерапией, и профилактической лучевой терапией на головной мозг. При наличии противопоказаний к операции может быть проведена лучевая терапия или химиолучевая терапия. При мелкоклеточном раке III стадии хирургическое лечение показано только при развитии жизнеугрожающих осложнений. В этом случае основным методом лечения является химио- или химиолучевая терапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычков М.Б., Дгебуадзе Э.Н., Большакова С.А. Мелкоклеточный рак легкого // Практическая онкология. 2005. Т. 6, № 4 (24). С. 213–219.
2. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х., Липатов О.Н., Поляков Б.И., Рахматулина И.Р., Ханов А.М. Атлас по онкологии. М., 2008. 416 с.
3. Моисеев П.И. Комбинированное лечение больных мелкоклеточным раком легкого с использованием послеоперационной химиотерапии и профилактического облучения головного мозга // Онкологический журнал. 2009. Т. 3, № 1 (9). С. 21–25.
4. Моисеев П.И., Жарков В.В. Роль хирургии в комбинированном лечении больных мелкоклеточным раком легкого: собственный опыт // Онкологический журнал. 2007. Т. 1, № 1 (1). С. 59–75.
5. Скрипчак Ю.В., Кононова Г.В., Асахин С.М., Левит М.Л., Пушкарёва И.К., Вальков М.Ю. Лучевая терапия при мелкоклеточном раке легкого: эволюция, современное состояние, перспективы // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 6. С. 74–82.
6. Состояние онкологической помощи населению Ханты-Мансийского автономного округа в 2013 году. Ханты-Мансийск, 2014. С. 2.
7. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого: руководство, атлас. М., 2009. 655 с.
8. Brock M.V., Hooker C.M., Syphard J.E., Westra W., Xu L., Alberg A.J., Mason D., Baylin S.B., Herman J.G., Yung R.C., Brahmer J., Rudin C.M., Ettinger D.S., Yang S.C. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: its time has come // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2005. Vol. 129 (1). P. 64–72.

9. Eberhardt W., Stamatis G., Stuschke M., Wilke H., Müller M.R., Kolks S., Flasshove M., Schütte J., Stahl M., Schlenger L., Budach V., Greschuchna D., Stüben G., Teschler H., Sack H., Seiber S. Prognostically orientated multimodality treatment including surgery for selected patients of small-cell lung cancer patients stages IB to IIIB: long-term results of a phase II trial // Br. J. Cancer. 1999. Vol. 81 (7). P. 1206–1212.
10. Hann C.L., Rudin C.M. Management of Small-Cell Lung Cancer: Incremental Changes but Hope for the Future // Oncology (Williston Park). 2008. Vol. 22 (13). P. 1486–1492.
11. Isaka M., Nakagawa K., Ohde Y., Okumura T., Watanabe R., Ito I., Nakajima T., Kondo H. A clinicopathological study of peripheral, small-sized high-grade neuroendocrine tumours of the lung: differences between small-cell lung carcinoma and large-cell neuroendocrine carcinoma // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2012. Vol. 41 (4). P. 841–846. doi: 10.1093/ejcts/ezr132.
12. Jones C.D., Cummings I.G., Shipolini A.R., McCormack D.J. Does surgery improve prognosis in patients with small-cell lung carcinoma? // Interact. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2013. Vol. 16 (3). P. 375–380. doi: 10.1093/icvts/ivs475.
13. Ju M.H., Kim H.R., Kim J.B., Kim Y.H., Kim D.K., Park S.I. Surgical outcomes in small cell lung cancer // Korean J. Thorac. Cardiovasc Surg. 2012. Vol. 45 (1). P. 40–44. doi: 10.5090/kjts.2012.45.1.40.
14. Leuzzi G., Alessandrini G., Sperduti I., Spaggiari L., Venuta F., Rendina E., Granone P., Lococo F., Rapietta C., Sgarbi G., Zannini P., Di Rienzo G., Nicolosi M., Facciolo F. Prognostic impact of node-spreading pattern in surgically-treated small-cell lung cancer: a multicentre analysis // Interact. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2015. Vol. 21 (suppl. 1). P. S2–S3. doi: 10.1093/icvts/ivv204.06.

15. Lewiński T., Zulawski M., Turkil C., Pietraszek A. Small cell lung cancer I-IIIa: cytoreductive chemotherapy followed by resection with continuation of chemotherapy // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001. Vol. 20 (2). P. 391–398.
16. Lucchi M., Mussi A., Fontanini G., Faviana P., Ribechini A., Angeletti C.A. Small cell lung carcinoma (SCLC): the angiogenic phenomenon // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002. Vol. 21 (6). P. 1105–1110.
17. Rudin C.M., Ismaila N., Hann C.L., Malhotra N., Movsas B., Norris K., Pietanza M.C., Ramalingam S.S., Turrisi A.T., Giaccone G. Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33 (34). P. 4106–4111. doi:10.1200/jco.2015.63.7918.
18. Schreiber D., Rineer J., Weedon J., Vongtama D., Wortham A., Kim A., Han P., Choi K., Rotman M. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? // *Cancer*. 2010. Vol. 116 (5). P. 1350–1357. doi: 10.1002/cncr.24853.
19. Yokouchi H., Ishida T., Yamazaki S., Kikuchi H., Oizumi S., Uramoto H., Tanaka F., Harada M., Akie K., Sugaya F., Fujita Y., Fukuhara T., Takamura K., Kojima T., Harada T., Higuchi M., Matsuura Y., Honjo O., Minami Y., Watanabe N., Nishihara H., Suzuki H., Dosaka-Akita H., Isobe H., Nishimura M., Munakata M. Prognostic impact of clinical variables on surgically resected small-cell lung cancer: Results of a retrospective multicenter analysis (FIGHT002A and HOT1301A) // *Lung Cancer*. 2015. Vol. 90 (3). P. 548–553. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.10.010.
20. Yuequan J., Zhi Z., Chenmin X. Surgical Resection for Small Cell Lung Cancer: Pneumonectomy versus Lobectomy // *ISRN Surg.* 2012. Vol. 2012: 101024. doi: 10.5402/2012/101024.
21. Xu Y., Zheng H., Gao W., Jiang G., Xie H., Chen C., Fei K. Is neoadjuvant chemotherapy mandatory for limited-disease small-cell lung cancer? // *Interact. J. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014. Vol. 19 (6). P. 887–893. doi: 10.1093/icvts/ivu262.

Поступила 16.12.15.

Принята в печать 10.02.16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аксарин Алексей Александрович, кандидат медицинских наук, руководитель клинко-диагностического центра онкологии, Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница» (г. Сургут, Российская Федерация). E-mail: alexaa1971@mail.ru. SPIN-код в РИНЦ: 3942-3223.

Михаил Дмитриевич Тер-Ованесов, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: termd@rambler.ru. SPIN-код в РИНЦ: 5400-1301.

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

ROLE OF SURGERY IN THE TREATMENT OF SMALL CELL LUNG CARCINOMA

A.A. Aksarin¹, M.D. Ter-Ovanesov²

Surgut Clinical Hospital, Surgut¹

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow²

14, Energetikov Street, 628408-Surgut, e-mail: alexaa1971@mail.ru¹

Abstract

The purpose of the study was to evaluate the role of surgery in the treatment of patients with small cell lung carcinoma in order to improve treatment outcomes. Material and methods. Long-term surgical treatment outcomes in 41 patients were analyzed. Twenty six patients underwent lobectomy and 15 patients underwent pneumonectomy. Results. The 5-year survival rates were 66, 29 and 21 % in patients with stage I, II and III small cell lung carcinoma, respectively. The 5-year survival rate following systematic lymph node dissection was significantly higher than following systematic biopsy (61 % versus 24 %). Conclusion. Surgical treatment including lobectomy or pneumonectomy with systematic lymph node dissection followed by adjuvant chemotherapy is recommended for patients with stage I and II small cell lung carcinoma.

Key words: small cell lung carcinoma, surgical treatment.

REFERENCES

1. Bychkov M.B., Dgebuadze Je.N., Bol'shakova S.A. Small cell lung cancer // *Prakticheskaja onkologija*. 2005. Vol. 6, № 4 (24). P. 213–219. [in Russian]
2. Davydov M.I., Gancev Sh.H., Lipatov O.N., Poljakov B.I., Rahmatulina I.R., Hanov A.M. Atlas onkology. M., 2008. 416 p. [in Russian]
3. Moiseev P.I. Combined treatment of patients with small cell lung cancer using postoperative chemotherapy and prophylactic irradiation of the brain // *Onkologicheskij zhurnal*. 2009. Vol. 3, № 1 (9). P. 21–25 [in Russian]
4. Moiseev P.I., Zharkov V.V. The role of surgery in combined treatment of patients with small cell lung cancer: own experience // *Onkologicheskij zhurnal*. 2007. Vol. 1, № 1 (1). P. 59–75. [in Russian]
5. Skripchak Ju.V., Kononova G.V., Asahin S.M., Levit M.L., Pushkareva I.K., Val'kov M.Ju. Radiation therapy for small cell lung cancer: evolution, current status and prospects // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2011. № 6. P. 74–82. [in Russian]
6. The state of oncologic aid to the population of Khanty-Mansi Autonomous Okrug in 2013. Khanty-Mansiysk. 2014. P. 2. [in Russian]
7. Trahtenberg A.H., Chissov V.I. Lung cancer: guide, atlas. M., 2009. 655 p. [in Russian]
8. Brock M.V., Hooker C.M., Syphard J.E., Westra W., Xu L., Alberg A.J., Mason D., Baylin S.B., Herman J.G., Yung R.C., Brahmer J., Rudin C.M., Ettinger D.S., Yang S.C. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: its time has come // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005. Vol. 129 (1). P. 64–72.
9. Eberhardt W., Stamatis G., Stuschke M., Wilke H., Müller M.R., Kolks S., Flasshove M., Schütte J., Stahl M., Schlenger L., Budach V., Greschuchna D., Stüben G., Teschler H., Sack H., Seiber S. Prognostically orientated multimodality treatment including surgery for selected patients of small-cell lung cancer patients stages IB to IIIB: long-term results of a phase II trial // *Br. J. Cancer*. 1999. Vol. 81 (7). P. 1206–1212.
10. Hann C.L., Rudin C.M. Management of Small-Cell Lung Cancer: Incremental Changes but Hope for the Future // *Oncology (Williston Park)*. 2008. Vol. 22 (13). P. 1486–1492.

11. Isaka M., Nakagawa K., Ohde Y., Okumura T., Watanabe R., Ito I., Nakajima T., Kondo H. A clinicopathological study of peripheral, small-sized high-grade neuroendocrine tumours of the lung: differences between small-cell lung carcinoma and large-cell neuroendocrine carcinoma // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012. Vol. 41 (4). P. 841–846. doi: 10.1093/ejcts/ezr132.
12. Jones C.D., Cummings I.G., Shipolini A.R., McCormack D.J. Does surgery improve prognosis in patients with small-cell lung carcinoma? // *Interact. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013. Vol. 16 (3). P. 375–380. doi:10.1093/icvts/ivs475.
13. Ju M.H., Kim H.R., Kim J.B., Kim Y.H., Kim D.K., Park S.I. Surgical outcomes in small cell lung cancer // *Korean J. Thorac. Cardiovasc Surg.* 2012. Vol. 45 (1). P. 40–44. doi: 10.5090/kjtc.2012.45.1.40.
14. Leuzzi G., Alessandrini G., Sperduti I., Spaggiari L., Venuta F., Rendina E., Granone P., Lococo F., Rapicetta C., Sgarbi G., Zannini P., Di Rienzo G., Nicolosi M., Facciolo F. Prognostic impact of node-spreading pattern in surgically-treated small-cell lung cancer: a multicentre analysis // *Interact. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015. Vol. 21 (suppl. 1). P. S2–S3. doi: 10.1093/icvts/ivv204.06.
15. Lewiński T., Zulawski M., Turskil C., Pietraszek A. Small cell lung cancer I–IIIA: cytoreductive chemotherapy followed by resection with continuation of chemotherapy // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001. Vol. 20 (2). P. 391–398.
16. Lucchi M., Mussi A., Fontanini G., Faviana P., Ribechini A., Angeletti C.A. Small cell lung carcinoma (SCLC): the angiogenic phenomenon // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002. Vol. 21 (6). P. 1105–1110.
17. Rudin C.M., Ismaila N., Hann C.L., Malhotra N., Movsas B., Norris K., Pietanza M.C., Ramalingam S.S., Turrisi A.T., Giaccone G. Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33 (34). P. 4106–4111. doi:10.1200/jco.2015.63.7918.
18. Schreiber D., Rineer J., Weedon J., Vongtama D., Wortham A., Kim A., Han P., Choi K., Rotman M. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? // *Cancer.* 2010. Vol. 116 (5). P. 1350–1357. doi: 10.1002/cncr.24853.
19. Yokouchi H., Ishida T., Yamazaki S., Kikuchi H., Oizumi S., Uramoto H., Tanaka F., Harada M., Akie K., Sugaya F., Fujita Y., Fukuhara T., Takamura K., Kojima T., Harada T., Higuchi M., Matsuura Y., Honjo O., Minami Y., Watanabe N., Nishihara H., Suzuki H., Dosaka-Akita H., Isobe H., Nishimura M., Munakata M. Prognostic impact of clinical variables on surgically resected small-cell lung cancer: Results of a retrospective multicenter analysis (FIGHT002A and HOT1301A) // *Lung Cancer.* 2015. Vol. 90 (3). P. 548–553. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.10.010.
20. Yuequan J., Zhi Z., Chenmin X. Surgical Resection for Small Cell Lung Cancer: Pneumonectomy versus Lobectomy // *ISRN Surg.* 2012. Vol. 2012: 101024. doi: 10.5402/2012/101024.
21. Xu Y., Zheng H., Gao W., Jiang G., Xie H., Chen C., Fei K. Is neoadjuvant chemotherapy mandatory for limited-disease small-cell lung cancer? // *Interact. J. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014. Vol. 19 (6). P. 887–893. doi: 10.1093/icvts/ivu262.

Received 16.12.15.

Accepted 10.02.16.

ABOUT THE AUTHORS

Aksarin Alexey A., PhD, Head of Clinical-Diagnostic Cancer Center, Surgut Clinical Hospital (Surgut, Russian Federation). E-mail: alexaa1971@mail.ru. SPIN-code: 3942-3223.

Ter-Ovanesov Mikhail D., MD, DSc, Professor, Oncology and Radiation Therapy Department, Pediatric Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russian Federation). E-mail: termd@rambler.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

МРТ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.Е. Бобер¹, И.Г. Фролова¹, О.В. Котова¹, С.А. Величко¹, Е.Л. Чойнзонов^{1,2},
Ю.И. Тюкалов¹

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru¹

Аннотация

В обзоре литературы представлены данные о современных возможностях магнитно-резонансной томографии (МРТ) в комплексной диагностике сарком мягких тканей на догоспитальном этапе и на этапах комбинированного лечения. Представлены результаты использования МРТ в оценке местного распространения опухоли, а также диагностических возможностях диффузионно-взвешенной МРТ и МРТ с динамическим контрастированием в оценке эффективности предоперационного лечения.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, магнитно-резонансная томография.

Саркомы мягких тканей (СМТ) относятся к сравнительно редким новообразованиям, составляя около 1 % в общей структуры злокачественных опухолей. Они встречаются преимущественно у пациентов в возрасте 40–70 лет, однако СМТ могут развиваться в любом периоде жизни, в том числе и у детей. В России СМТ составляют 0,7 % среди всех злокачественных опухолей [1, 6, 9]. Эти злокачественные новообразования исходят из мезенхимальной ткани, наиболее частой областью поражения является нижняя конечность, особенно бедро, реже – туловище, верхняя конечность, забрюшинное пространство, область головы и шеи.

Диагностика СМТ на догоспитальном этапе связана с рядом трудностей и часто сопровождается неправильной тактикой или ошибками в ведении больных [8] (длительное клиническое наблюдение пациентов под масками других диагнозов (абсцесс, гематома и т. д.), назначение физиотерапевтических процедур, нерадикально выполненное оперативное вмешательство), что приводит к несвоевременной постановке диагноза и отсроченному поступлению пациентов в специализированные стационары. Адекватная диагностика предопределяет дальнейшую тактику лечения, радикальность оперативного вмешательства и дальнейший прогноз заболевания. Однако до сих пор удельный вес органосохраняющих операций ниже, нежели калечащих вмешательств, приводящих к инвалидизации и снижению качества жизни больных [30]. Кроме того, диагностические ошибки, влекущие несвоевременное

начало лечения, снижают показатели отдаленной выживаемости, а также значительно ограничивают возможности как хирургического, так и системного противоопухолевого воздействия [16].

В зависимости от поставленных задач для диагностики патологических процессов в мягких тканях используется весь арсенал лучевых диагностических методов: рентгенография, УЗИ, КТ, МРТ, радионуклидные методы исследования [3, 4, 7, 25, 27, 37]. Широко используемое ультразвуковое исследование является достаточно информативным, наименее трудоемким, безопасным и экономичным. Такая рекомендация тем более оправдана, что в последнее время все большее число медицинских учреждений оснащается высококачественной эхографической аппаратурой. Непременным условием следует считать использование линейных высокочастотных датчиков (от 5 до 11 МГц), желательно на аппаратах, имеющих доплерографическую программу и эластографию [19, 20, 29]. Метод неинвазивен, обладает высокой разрешающей способностью, дает возможность оценить размеры, структуру опухолевого узла и его васкуляризацию. Компрессия тканей датчиком позволяет в определенной степени оценить их плотность, более точно устанавливаемую с помощью эластографии. Главным признаком, на основании которого можно предположить СМТ, считается наличие в мышечном слое узлового гипозоногенного неоднородного узлового образования [5, 12, 20]. Стандартное УЗИ позволяет оценить состояние окружающих тканей, в том числе прилежащих

костных структур. Небольшие рецидивные узлы после удаления СМТ, практически не визуализируемые при рентгенологическом исследовании на фоне мышц и послеоперационных изменений, достаточно четко определяются при эхографии. При небольших размерах образования данные УЗИ (с учетом морфологического заключения) оказываются достаточными для планирования лечебной тактики, включая оперативное вмешательство. Эхографический контроль считается одним из наиболее эффективных при выполнении чрескожной биопсии, при этом, особенно с использованием эластографии, имеется возможность выбрать наиболее плотный участок вне зон распада и некроза [15]. Также высока диагностическая эффективность УЗИ в оценке состояния регионарных лимфатических узлов.

Включение компьютерной томографии в алгоритм обследования расширяет возможности диагностики СМТ, особенно при локализации патологического процесса в толще большого объема мышечной массы (бедро, ягодицы, плечевой пояс), а также при невозможности выведения пальпируемого образования в краеобразующую зону. Основными КТ-признаками злокачественности являются: увеличение объема мягких тканей, повышение плотности прилежащей клетчатки, вовлечение в процесс нескольких групп мышц, инвазия кости, смещение мышечных жировых прослоек [5, 12, 13]. Однако тот факт, что злокачественные опухоли имеют плотность, близкую к плотности мышц, определение истинных размеров новообразования при КТ, даже в случае использования внутривенного контрастирования, затруднительно, поскольку контрастирование редко повышает плотность мягкотканых опухолей (менее 10 %). Достаточно четко границы опухолевого образования при КТ можно выявить при условии, что его коэффициент поглощения отличается от здоровой ткани на 10–15 единиц Хаунсфилда [28]. Преимущество КТ определяется в выявлении отдаленных метастазов в грудной и брюшной полости и лимфатических узлах. При этом имеются известные недостатки метода, такие как большая лучевая нагрузка и существующие противопоказания к использованию контрастных препаратов, которые в ряде случаев ограничивают возможности метода.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) обладает целым рядом преимуществ перед другими методами лучевой диагностики: высокий межтканевой контраст и высокая пространственная разрешающая способность, исследование объекта в трех взаимоперпендикулярных плоскостях, отсутствие цито-, гепато-, нефротоксического и других отрицательных эффектов от введения контрастных препаратов, неинвазивность, отсутствие ионизирующего излучения и лучевой дозовой нагрузки [14, 32, 34]. Внедрение в медицинскую практику высокопольных аппаратов (1,5–3 Т) с возможно-

стью получения томограмм высокого разрешения, с толщиной срезов 1–2 мм, позволило выявлять мельчайшие структурные изменения [18, 37, 41]. Высокая тканевая контрастность позволяет дифференцировать различные тканевые структуры даже при незначительном различии в их плотности. В наиболее совершенных моделях томографов может подключаться большое количество радиочастотных катушек, охватывающих все тело человека, что дает возможность за короткое время выполнять МРТ всего тела или МР-ангиографию всей сосудистой системы. Таким образом, имеется возможность визуализации патологических процессов, локализующихся в мягких тканях конечностей, брюшной и грудной стенок, области головы и шеи [15, 21].

В настоящее время МРТ считается наиболее эффективным уточняющим методом в диагностике первичных и рецидивных сарком мягких тканей, оценке эффективности лучевой и химиотерапии, а также при последующем наблюдении за больными [11, 36, 39, 40]. При этом имеется возможность морфологической детализации опухоли – определения кистозного компонента, участков кровоизлияния, жировых включений, зон распада, даже при минимально выраженных изменениях [31]. Метод обладает большим дифференциально-диагностическим спектром получения изображений за счет изменения протоколов исследования: импульсной последовательности, времени релаксации, построения многоплоскостных проекций [14]. При МРТ возможно выявить не только саму опухоль, но также предположительно определить ее гистотип, оценить взаимоотношение с окружающими анатомическими структурами и органами. В связи с высокой разрешающей способностью (до 1 мм) имеется возможность визуализировать капсулу или псевдокапсулу новообразования. В случае кисты визуализируется ее тонкая стенка, а полипозиционность исследования позволяет оценить ее очертания. При наличии участков распада граница полости нечеткая, контуры ее «рваные», форма неправильная, иногда прослеживаются зачатки и свищевые карманы. Нечеткость контуров образования свидетельствует об инфильтративном росте, высокая разрешающая способность метода позволяет с большой долей достоверности определить глубину инвазии в окружающие структуры, а также в стенки сосудов. В случае интрамурального расположения опухоли имеется возможность уточнения характера вовлечения мышечных волокон (расслоение либо инвазия).

Быстрый темп роста опухоли с инфильтрацией окружающих структур зачастую сопровождается развитием перитуморального отека, который может привести к погрешности при замерах опухоли в большую сторону за счет суммации размеров опухолевой ткани и зоны отека. Существующие на сегодняшний день импульсные последовательности не позволяют достоверно дифференциро-

вать эти состояния. В этом случае используется внутривенное контрастирование. Хорошо васкуляризированные опухоли с большим количеством собственных сосудов обладают, как правило, хаотичной архитектурой. Высокий сигнал от опухоли позволяет четко визуализировать ее на фоне гипоинтенсивной зоны отека. Таким образом, при планировании органосохраняющей операции предпочтительнее МР-диагностика с контрастированием, обеспечивающим более точное определение границ новообразования [15, 18].

На основании МРТ оценки структуры опухоли и характеристики ее контуров удается почти в 90 % случаев дифференцировать доброкачественный и злокачественный процесс, при этом имеется возможность определить соотношение новообразования с сосудисто-нервными пучками и другими структурами, в ряде случаев без использования ангиографии. Следует отметить, что используемые при МРТ внутривенные контрастные препараты отличаются низкой токсичностью, редкими побочными эффектами, небольшой дозой введения. Кроме того, МР-сигнал в диапазонах, используемых в практической медицине, безвреден для пациентов, следовательно, метод может многократно использоваться для диагностики, оценки результатов лечения и последующего мониторинга. К недостаткам МРТ следует отнести длительность получения информации, высокую чувствительность к двигательным артефактам, противопоказания к исследованию пациентов, находящихся на аппаратном поддержании жизненно важных функций (кардиостимуляторы, аппараты ИВЛ, дозаторы лекарственных веществ). Ценность метода крайне низка в выявлении кальцинатов, из-за незначительного содержания молекул воды они имеют гипоинтенсивный МР-сигнал на T1 и T2 ВИ, что не позволяет дифференцировать их от плотных участков фиброза, обладающих аналогичными сигнальными характеристиками. По этой же причине имеются определенные сложности при широком прилегании опухоли к костным структурам. Появление реактивного отека надкостницы может свидетельствовать о заинтересованности кости, однако при более глубоком повреждении кортикального слоя дефект далеко не всегда заметен и требует рентгенологического контроля (рентгенография, КТ) [15].

По данным ряда авторов [33, 38, 43], при комплексной оценке важнейших МРТ-критериев исследования опухоли (размеры, контуры, гомогенность, интенсивность сигнала) можно предположить малигнизацию в 82–96 % случаев. Наряду с высокой чувствительностью МРТ при диагностической оценке опухолей мягких тканей, ее специфичность сравнительно низкая. Приблизительный гистологический диагноз может быть установлен в 25–50 %. Одним из важнейших критериев дифференциальной диагностики опухоли

является оценка ее кровоснабжения, МРТ является высокоинформативным методом выявления васкуляризации опухоли, характера и типа новообразованных сосудов [17].

МРТ имеет высокие перспективы в оценке эффективности предоперационного лечения СМТ [9, 46]. Показано, что определение интенсивности накопления контрастного препарата может являться показателем эффективности проведенной химиотерапии. В ряде случаев размеры СМТ остаются стабильными, однако на постконтрастных изображениях опухолевая ткань накапливает контрастный препарат с меньшей интенсивностью, чем до начала лечения, что может свидетельствовать о его эффективности [15]. Магнитно-резонансная томография с динамическим контрастированием (МРТ-ДК) продемонстрировала высокую точность в оценке эффективности лечения [10, 26]. Данная методика позволяет косвенно оценивать характер васкуляризации в различных участках новообразования, что коррелирует с наличием жизнеспособных опухолевых структур при патоморфологическом исследовании [45]. МРТ-ДК предусматривает применение ультрабыстрых протоколов сразу же после болюсного внутривенного введения контраста, что позволяет проследить его распределение в капиллярном русле и межклеточном пространстве. Физиологические основы динамического контрастирования определяются характером кровоснабжения опухоли и зависят от количества сосудов, сопротивляемости и проницаемости стенки капилляров, а также от объема и состава межклеточного пространства [23]. Использование методики МРТ-ДК в оценке эффективности лечения сарком позволило достигнуть показателя точности в разделении групп больных, ответивших и не ответивших на проведенное лечение, равного 87,5–100 % [24, 44]. Ложноположительные результаты были обусловлены небольшими участками сохраняющейся жизнеспособной опухолевой ткани, размерами менее 3 мм², которые диффузно распределены по всему объему новообразования и могли не определяться ввиду ограничения разрешающей способности методики. Причиной ложноотрицательных результатов являлись участки незрелой васкуляризованной грануляционной ткани, которая могла быть принята за остаточную опухоль, при проведении исследования в ранние сроки после завершения химиотерапии (ХТ) [44].

Диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ) также является высокоинформативной методикой в оценке эффективности предоперационной ХТ. Отмечено, что ограниченная диффузия характерна для опухолевой ткани с высокой клеточностью, ограничивающей движение молекул воды, поэтому ДВ-МРТ позволяет косвенно судить о клеточном составе ткани и целостности клеточных мембран [42]. Появление в опухоли зон некроза по данным

ДВ-МРТ характеризуется участками с повышенной подвижностью молекул воды, которые отличаются более высокими значениями измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), что контрастирует с зонами резидуальной опухолевой ткани с высокой клеточностью и ограниченной диффузией, а следовательно, низкими показателями ИКД [35]. Динамика ИКД в процессе лечения коррелируют с изменением объема опухоли в процессе лечения, при этом в группе пациентов, ответивших на предоперационную терапию, отмечают заметное повышение значения ИКД за счет появляющихся и увеличивающихся зон некроза [9, 10, 22, 42].

Высокая себестоимость, сложность и длительность процедуры МРТ не позволяют широко использовать ее в качестве первичной диагностики, но метод следует считать наиболее эффективным при дифференциально-диагностических затруд-

нениях, при планировании оперативного вмешательства и оценке эффективности проводимого лечения [15].

Таким образом, своевременная и адекватная диагностика СМТ является залогом правильной тактики лечения с использованием органосохраняющих методик. Вопросы диагностической тактики постоянно совершенствуются в связи с появлением новых методов медицинской визуализации, в связи с чем необходимо отметить целесообразность применения МРТ, которая обладает достаточной диагностической эффективностью в определении взаимоотношения опухоли с окружающими анатомическими структурами. Остается открытым вопрос о роли и месте МРТ в алгоритме дифференциальной диагностики СМТ, а также в оценке проводимого химиолучевого лечения и выявления рецидивов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Мень Т.Х. Заболеваемость саркомами мягких тканей в России // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2013. № 3. С. 3–9.
2. Блудов А.Б., Замогильная Я.А., Неред А.С., Кочергина Н.В., Бохан Б.Ю., Мачак Г.Н., Феденко А.А., Анурова О.А., Засна О.А. Основы методики контрастной МРТ в оценке эффективности предоперационной химиотерапии у больных с саркомами костей и мягких тканей // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011. № 4. С. 41–50.
3. Буров Д.А., Бохан Б.Б., Феденко А.А., Хайленко В.А., Алиев М.Д. Ошибки диагностики сарком мягких тканей // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2009. № 1. С. 48–52.
4. Веснин А.Г. Лучевая диагностика опухолей мягких тканей // Практическая онкология. 2004. Т. 5, № 4. С. 243–249.
5. Веснин А.Г., Семенов И.И. Атлас лучевой диагностики опухолей опорно-двигательного аппарата. Часть 2: Опухоли мягких тканей. СПб., 2003. 128 с.
6. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. М., 2014. 226 с.
7. Джужа Д.А. Диагностическая эффективность в онкологии позитронной эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой // Онкология. 2010. Т. 12, № 3. С. 296–303.
8. Ефремов А.А., Семилазов В.В., Гафтон Г.И. Сложности догоспитальной диагностики и особенности клинической картины сарком мягких тканей конечностей у взрослых // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2010. Т. XVII, № 3. С. 42–47.
9. Замогильная Я.А., Алиев М.Д. Оценка эффективности предоперационной терапии с помощью лучевой диагностики у больных саркомами мягких тканей // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2013. № 2. С. 3–10.
10. Замогильная Я.А., Кочергина Н.В., Бохан Б.Ю., Анурова О.А., Блудов А.Б., Неред А.С. Первый опыт использования динамической контрастной МРТ в оценке эффективности предоперационной химиотерапии у больного саркомой мягких тканей // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011. № 2. С. 78–82.
11. Замогильная Я.А. Современные методы лучевой диагностики в оценке эффекта предоперационной химиотерапии у больных с саркомами мягких тканей конечностей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 25 с.
12. Кочергина Н.В. Лучевая диагностика опухолей и опухолеподобных поражений костей и мягких тканей. М., 2005. 152 с.
13. Лучевая диагностика / Под ред. Г.Е. Труфанова. М., 2012. 493 с.
14. Магнитный резонанс в медицине / Под ред. П.А. Ринк. М., 2003. 248 с.
15. Семенов И.И., Зайцев А.Н., Крживицкий П.И., Пономарева А.И. Методы диагностики и оценки степени распространения процесса при саркомах мягких тканей // Практическая онкология. 2013. Т. 14, № 2 (54). С. 87–96.
16. Тепляков В.В., Бухаров А.В., Урлова А.Н., Карпенко В.Ю., Державин В.А., Мыслевцев И.В., Яковлева Е.С. Ошибки в диагностике и лечении сарком мягких тканей // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012. № 1. С. 29–35.
17. Тодуа Ф.И., Кахадзе С.Д., Гачечиладзе Д.Г. Возможности комплексного ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике сарком мягких тканей: корреляция с гистологическими данными // Медицинская визуализация. 2006. № 4. С. 85–90.
18. Baheti A.D., Tirumani S.H., Rosenthal M.H., Howard S.A., Shingare A.B., Ramaiya N.H., Jagannathan J.P. Myxoid soft-tissue neoplasms: comprehensive update of the taxonomy and MRI features // Am. J. Roentgenol. 2015. Vol. 204 (2). P. 374–385. doi: 10.2214/AJR.14.12888.
19. Bramer J.A., Gubler F.M., Maas M., Bras H., de Kraker J., van der Eijken J.W., Schaap G.R. Colour Doppler ultrasound predicts chemotherapy response, but not survival in paediatric osteosarcoma // Pediatr. Radiol. 2004. Vol. 34 (8). P. 614–619.
20. Chiou H.J., Chou Y.H., Chiu S.Y., Wang H.K., Chen W.M., Chen T.H., Chang C.Y. Differentiation of benign and malignant superficial soft-tissue masses using grayscale and color Doppler ultrasonography // J. Chin. Med. Assoc. 2009. Vol. 72 (6). P. 307–315. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70377-6.
21. Diagnostic Imaging Head and Neck / H.R. Harnsberger. Canada «Amirsys», 2011. 1206 p.
22. Einarsson H., Karlsson M., Wejde J., Bauer H.C. Diffusion-weighted MRI of soft tissue tumors // Eur. Radiol. 2004. Vol. 14 (6). P. 959–963.
23. Erlemann R. Dynamic gadolinium-enhanced MR imaging to monitor tumor response to chemotherapy // Radiology. 1993. Vol. 186 (3). P. 904–905.
24. Erlemann R., Sciuk J., Wuisman P., Bene D., Edel G., Ritter J., Peters P.E. Dynamic MR tomography in diagnosis of inflammatory and tumorous spaceoccupying growths of the musculoskeletal system // Rofo. 1992. Vol. 156 (4). P. 353–359.
25. Erlemann R., Sciuk J., Bosse A., Ritter J., Kusnier-Glaz C.R., Peters P.E., Wuisman P. Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to preoperative chemotherapy: assessment with dynamic and static MR imaging and skeletal scintigraphy // Radiology. 1990. Vol. 175 (3). P. 791–796.
26. Hayes C., Padhani A.R., Leach M.O. Assessing changes in tumor vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging // NMR Biomed. 2002. Vol. 15 (2). P. 154–163.
27. Hicks R.J. Functional imaging techniques for evaluation of sarcomas // Cancer Imaging. 2005. Vol. 5 (1). P. 58–65.
28. Jagaru A., Masamed R., Chawla S.P., Menendez L.R., Fedenko A., Conti P.S. F-18 FDG PET and PET/CT evaluation of response to chemotherapy in bone and soft tissue sarcomas // Clin. Nucl. Med. 2008. Vol. 33 (1). P. 8–13.
29. Jamadar D.A., Robertson B.L., Jacobson J.A., Girish G., Sabb B.J., Jiang Y., Morag Y. Musculoskeletal sonography: important imaging pitfalls // Am. J. Roentgenol. 2010. Vol. 194 (1). P. 216–225. doi: 10.2214/AJR.09.2712.
30. Kaste S.C., Hill A., Conley L., Shidler T.J., Rao B.N., Neel M.M. Magnetic resonance imaging after incomplete resection of soft tissue sarcoma // Clin. Orthop. Relat. Res. 2002. Vol. 397. P. 204–211.
31. Kind M., Stock N., Coindre J. M. Histology and imaging of soft tissue sarcomas // Eur. J. Radiol. 2009. Vol. 72 (1). P. 6–15. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.05.023.

32. Knapp E.L., Kransdorf M.J., Letson G.D. Diagnostic imaging update: soft tissue sarcomas // *Cancer Control*. 2005. Vol. 12 (1). P. 22–26.
33. Kransdorf M.J., Murphey M.D. Radiologic evaluation of soft-tissue masses: a current perspective // *Am. J. Roentgenol.* 2000. Vol. 175 (3). P. 575–587.
34. Lauer S., Gardner J.M. Soft tissue sarcomas – new approaches to diagnosis and classification // *Curr. Probl. Cancer*. 2013. Vol. 37 (2). P. 45–61. doi: 10.1016/j.cuprob.cancer.2013.03.001.
35. Le Bihan D., Turner R., Douek P., Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications // *Am. J. Roentgenol.* 1992. Vol. 159 (3). P. 591–599.
36. Lucas D.R., Kshirsagar M.P., Biermann J.S., Hamre M.R., Thomas D.G., Schuetze S.M., Baker L.H. Histologic alterations from neoadjuvant chemotherapy in high-grade extremity soft tissue sarcoma: clinicopathological correlation // *Oncologist*. 2008. Vol. 13 (4). P. 451–458. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0220.
37. Manoso M.W. Infiltrative MRI pattern and incomplete initial surgery compromise local control of myxofibrosarcoma // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2006. Vol. 450. P. 89–94.
38. Murphey M.D., Senchak L.T., Mambalam P.K., Logie C.L., Klassen-Fischer M.K., Kransdorf M.J. From the radiologic pathology archives: ewing sarcoma family of tumors: radiologic-pathologic correlation // *Radiographics*. 2013. Vol. 33 (3). P. 803–831. doi: 10.1148/rg.333135005.
39. Roberge D., Skamene T., Nahal A., Turcotte R.E., Powell T., Freeman C. Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma // *Radiother. Oncol.* 2010. Vol. 97 (3). P. 404–407. doi: 10.1016/j.radonc.2010.10.007.
40. Schuetze S.M., Rubin B.P., Vernon C., Hawkins D.S., Bruckner J.D., Conrad E.U. 3rd, Eary J.F. Use of positron emission tomography in localized soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy // *Cancer*. 2005. Vol. 103 (2). P. 339–348.
41. Scoggins C.R., Pisters P.W. Diagnosis and management of soft tissue sarcomas // *Adv. Surg.* 2008. Vol. 42. P. 219–228.
42. Stacchiotti S., Collini P., Messina A., Morosi C., Barisella M., Bertulli R., Piovesan C., Dileo P., Torri V., Gronchi A., Casali P.G. High-grade soft tissue sarcomas: tumor response assessment – pilot study to assess the correlation between radiologic and pathologic response by using RECIST and Choi criteria // *Radiology*. 2009. Vol. 251 (2). P. 447–456. doi: 10.1148/radiol.2512081403.
43. Todua F., Kakhadze S., Lashkhi K. Magnetic resonance imaging of soft tissue tumors: Correlation with histologic findings // *Eur. Radiol.* 2003. Vol. 13. ECR 2003 / C-0761.
44. Verstraete K.L., Bloem J.L. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Imaging of soft tissue tumors / Ed. A.M. De Schepper. Springer, 2006. P. 73–92.
45. Verstraete K.L., van der Woude H.J., Hogendoorn P.C., De-Deene Y., Kunnen M., Bloem J.L. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of musculoskeletal tumors: basic principles and clinical applications // *J. Magn. Reson. Imaging*. 1996. Vol. 6 (2). P. 311–321.
46. Wang X., Jacobs M., Fayad L. Therapeutic Response in Musculoskeletal Soft Tissue Sarcomas: Evaluation by Magnetic Resonance Imaging // *NMR Biomed.* 2011. Vol. 24 (6). P. 750–763. doi: 10.1002/nbm.1731.

Поступила 16.06.15.
Принята в печать 10.11.15.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бобер Екатерина Евгеньевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: katerina.tomsk85@mail.ru. SPIN-код: 1600-6450.

Фролова Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация. E-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru. SPIN-код автора в РИНЦ: 9800-9777.

Котова Ольга Викторовна, младший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail olga-kot79765@yandex.ru. SPIN-код: 9058-9343.

Величко Светлана Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 3424-1996.

Чойнзонов Евгений Лхамцэренович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Томского НИИ онкологии; заведующий кафедрой онкологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 2240-8730.

Тюкалов Юрий Иванович, кандидат медицинских наук, главный врач клиники Томского НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 4237-0505.

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

MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN DIAGNOSIS AND ASSESSMENT OF TREATMENT RESPONSE IN SOFT TISSUE SARCOMA (REVIEW OF LITERATURE)

E.E. Bober¹, I.G. Frolova¹, O.V. Kotova¹, S.A. Velichko¹, E.L. Choinzonov^{1,2}, Yu.I. Tyukalov¹

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperatyvny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru¹

Abstract

The review presents the diagnostic value of magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of soft tissue sarcoma in the pre-hospital period and during combined modality treatment was studied. Findings of using MRI in the assessment of local tumor extent and diffusion-weighted MRI and dynamic contrast-enhanced MRI in the estimation of the effectiveness of preoperative treatment were presented.

Key words: soft tissue sarcoma, ultrasound examination, magnetic resonance imaging.

REFERENCES

1. Aliev M.D., Men T.Kh. Incidence of soft tissue sarcomas in Russia // Bone and soft tissue sarcomas and skin tumors. 2013. № 3. P. 3–9. [in Russian]
2. Bludov A.B., Zamogilnaya Ya.A., Nered A.S., Kochergina N.V., Bohjan B.Ju., Machak G.N., Fedenko A.A., Anurova O.A., Zaspas O.A. The contrast-enhanced MRI technique to assess response to preoperative chemotherapy in patients with bone and soft tissue sarcomas // Bone and soft tissue sarcomas and skin tumors. 2011. № 4. P. 41–50. [in Russian]
3. Burov D.A., Bokhyan B.B., Fedenko A.A., Hajlenko V.A., Aliev M.D. Diagnostic errors for soft tissue sarcomas // Bone and soft tissue sarcomas and skin tumors. 2009. № 1. P. 48–52. [in Russian]
4. Vesnin A.G. Diagnostic imaging of soft tissue tumors // Practical oncology. 2004. Vol. 5 (4). P. 243–249. [in Russian]
5. Vesnin A.G., Semenov I.I. Atlas of diagnostic imaging of tumors of the locomotor system. Part 2: Soft tissue tumors. SPb., 2003. 128 p. [in Russian]
6. Davydov M.I., Aksel E.M. Cancer statistics in Russia and CIS countries in 2012. M., 2014. 226 p. [in Russian]
7. Dzhuha D.A. Diagnostic efficacy of positron emission tomography with 18F-fluorodesoxyglucose // Oncology. 2010. Vol. 12 (3). P. 296–303. [in Russian]
8. Efremov A.A., Semiglazov V.V., Gafton G.I. Difficulties in pre-hospital diagnosis and clinical signs of extremity soft tissue sarcomas in adults // Uchenye zapiski SpbGMU im. akad. I.P. Pavlova. 2010. Vol. XVII (3). P. 42–47. [in Russian]
9. Zamogilnaya Ya.A., Aliev M.D. Assessment of the efficacy of preoperative therapy using imaging techniques in patients with soft tissue sarcomas // Bone and soft tissue sarcomas and skin tumors. 2013. № 2. P. 3–10. [in Russian]
10. Zamogilnaya Ya.A., Kochergina N.V., Bokhyan B.Yu., Anurova O.A., Bludov A.B., Nered A.S. The first experience of using dynamic contrast-enhanced MRI in the assessment of response to preoperative chemotherapy in a patient with soft tissue sarcoma // Bone and soft tissue sarcomas and skin tumors. 2011. № 2. P. 78–82. [in Russian]
11. Zamogilnaya Ya.A. Current imaging techniques in the assessment of preoperative chemotherapy response in patients with extremity soft tissue sarcomas: Author's PhD thesis. M., 2014. 25 p. [in Russian]
12. Kochergina N.V. Diagnostic imaging of tumors and tumor-like lesions of the bones and soft tissues. M., 2005. 152 p. [in Russian]
13. Diagnostic imaging / Ed. by G.E. Trufanov. M., 2012. 493 p. [in Russian]
14. Magnetic resonance in medicine / Ed. by P.A. Rink. M., 2003. 248 p. [in Russian]
15. Semenov I.I., Zaitsev A.N., Krzhivitsky P.I., Ponomareva A.I. Diagnostic imaging methods to evaluate the extent of soft tissue sarcoma involvement // Practical oncology. 2013. Vol. 14, № 2 (54). P. 87–96. [in Russian]
16. Teplyakov V.V., Bukharov A.V., Urlova A.N., Karpenko V.Ju., Derzhavin V.A., Myslevcev I.V., Jakovleva E.S. Errors in diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas // Bones and soft tissues sarcomas and skin tumors. 2012. № 1. P. 29–35. [in Russian]
17. Todua F.I., Kakhadze S.D., Gachechiladze D.G. Role of ultrasound and magnetic resonance tomography in differential diagnosis of soft tissue sarcomas: correlation with histological findings // Medical visualization. 2006. № 4. P. 85–90. [in Russian]
18. Baheti A.D., Tirumani S.H., Rosenthal M.H., Howard S.A., Shinagare A.B., Ramaia N.H., Jagannathan J.P. Myxoid soft-tissue neoplasms: comprehensive update of the taxonomy and MRI features // Am. J. Roentgenol. 2015. Vol. 204 (2). P. 374–385. doi: 10.2214/AJR.14.12888.
19. Bramer J.A., Gubler F.M., Maas M., Bras H., de Kraker J., van der Eijken J.W., Schaap G.R. Colour Doppler ultrasound predicts chemotherapy response, but not survival in paediatric osteosarcoma // Pediatr. Radiol. 2004. Vol. 34 (8). P. 614–619.
20. Chiou H.J., Chou Y.H., Chiu S.Y., Wang H.K., Chen W.M., Chen T.H., Chang C.Y. Differentiation of benign and malignant superficial soft-tissue masses using grayscale and color Doppler ultrasonography // J. Chin. Med. Assoc. 2009. Vol. 72 (6). P. 307–315. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70377-6.
21. Diagnostic Imaging Head and Neck / H.R. Harnsberger. Canada «Amirsys», 2011. 1206 p.
22. Einarsson H., Karlsson M., Wejde J., Bauer H.C. Diffusion-weighted MRI of soft tissue tumors // Eur. Radiol. 2004. Vol. 14 (6). P. 959–963.
23. Erlemann R. Dynamic gadolinium-enhanced MR imaging to monitor tumor response to chemotherapy // Radiology. 1993. Vol. 186 (3). P. 904–905.
24. Erlemann R., Sciuk J., Wuisman P., Bene D., Edel G., Ritter J., Peters P.E. Dynamic MR tomography in diagnosis of inflammatory and tumorous spaceoccupying growths of the musculoskeletal system // Rofo. 1992. Vol. 156 (4). P. 353–359.
25. Erlemann R., Sciuk J., Bosse A., Ritter J., Kusnier-Glaz C.R., Peters P.E., Wuisman P. Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to preoperative chemotherapy: assessment with dynamic and static MR imaging and skeletal scintigraphy // Radiology. 1990. Vol. 175 (3). P. 791–796.
26. Hayes C., Padhani A.R., Leach M.O. Assessing changes in tumor vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging // NMR Biomed. 2002. Vol. 15 (2). P. 154–163.
27. Hicks R.J. Functional imaging techniques for evaluation of sarcomas // Cancer Imaging. 2005. Vol. 5 (1). P. 58–65.
28. Iagaru A., Masamed R., Chawla S.P., Menendez L.R., Fedenko A., Conti P.S. F-18 FDG PET and PET/CT evaluation of response to chemotherapy in bone and soft tissue sarcomas // Clin. Nucl. Med. 2008. Vol. 33 (1). P. 8–13.
29. Jamadar D.A., Robertson B.L., Jacobson J.A., Girish G., Sabb B.J., Jiang Y., Morag Y. Musculoskeletal sonography: important imaging pitfalls // Am. J. Roentgenol. 2010. Vol. 194 (1). P. 216–225. doi: 10.2214/AJR.09.2712.
30. Kaste S.C., Hill A., Conley L., Shidler T.J., Rao B.N., Neel M.M. Magnetic resonance imaging after incomplete resection of soft tissue sarcoma // Clin. Orthop. Relat. Res. 2002. Vol. 397. P. 204–211.
31. Kind M., Stock N., Coindre J. M. Histology and imaging of soft tissue sarcomas // Eur. J. Radiol. 2009. Vol. 72 (1). P. 6–15. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.05.023.
32. Knapp E.L., Kransdorf M.J., Letson G.D. Diagnostic imaging update: soft tissue sarcomas // Cancer Control. 2005. Vol. 12 (1). P. 22–26.
33. Kransdorf M.J., Murphey M.D. Radiologic evaluation of soft-tissue masses: a current perspective // Am. J. Roentgenol. 2000. Vol. 175 (3). P. 575–587.
34. Lauer S., Gardner J.M. Soft tissue sarcomas – new approaches to diagnosis and classification // Curr. Probl. Cancer. 2013. Vol. 37 (2). P. 45–61. doi: 10.1016/j.cuprprobcan.2013.03.001.
35. Le Bihan D., Turner R., Douek P., Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications // Am. J. Roentgenol. 1992. Vol. 159 (3). P. 591–599.
36. Lucas D.R., Kshirsagar M.P., Biermann J.S., Hamre M.R., Thomas D.G., Schuetz S.M., Baker L.H. Histologic alterations from neoadjuvant chemotherapy in high-grade extremity soft tissue sarcoma: clinicopathological correlation // Oncologist. 2008. Vol. 13 (4). P. 451–458. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0220.
37. Manos M.W. Infiltrative MRI pattern and incomplete initial surgery compromise local control of myxofibrosarcoma // Clin. Orthop. Relat. Res. 2006. Vol. 450. P. 89–94.
38. Murphey M.D., Senchak L.T., Mambalam P.K., Logie C.I., Klassen-Fischer M.K., Kransdorf M.J. From the radiologic pathology archives: ewing sarcoma family of tumors: radiologic-pathologic correlation // Radiographics. 2013. Vol. 33 (3). P. 803–831. doi: 10.1148/rgr.333135005.
39. Roberge D., Skamene T., Nahal A., Turcotte R.E., Powell T., Freeman C. Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma // Radiother. Oncol. 2010. Vol. 97 (3). P. 404–407. doi: 10.1016/j.radonc.2010.10.007.
40. Schuetz S.M., Rubin B.P., Vernon C., Hawkins D.S., Bruckner J.D., Conrad E.U. 3rd, Eary J.F. Use of positron emission tomography in localized soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy // Cancer. 2005. Vol. 103 (2). P. 339–348.
41. Scoggins C.R., Pisters P.W. Diagnosis and management of soft tissue sarcomas // Adv. Surg. 2008. Vol. 42. P. 219–228.
42. Stacchiotti S., Collini P., Messina A., Morosi C., Barisella M., Bertulli R., Piovesan C., Dileo P., Torri V., Gronchi A., Casali P.G. High-grade soft tissue sarcomas: tumor response assessment – pilot study to assess the correlation between radiologic and pathologic response by using RECIST and Choi criteria // Radiology. 2009. Vol. 251 (2). P. 447–456. doi: 10.1148/radiol.2512081403.
43. Todua F., Kakhadze S., Lashkhi K. Magnetic resonance imaging of soft tissue tumors: Correlation with histologic findings // Eur. Radiol. 2003. Vol. 13. ECR 2003 / C-0761.
44. Verstraete K.L., Bloem J.L. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Imaging of soft tissue tumors / Ed. A.M. De Schepper. Springer, 2006. P. 73–92.
45. Verstraete K.L., van der Woude H.J., Hogendoorn P.C., De-Deene Y., Kunnen M., Bloem J.L. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of musculoskeletal tumors: basic principles and clinical applications // J. Magn. Reson. Imaging. 1996. Vol. 6 (2). P. 311–321.
46. Wang X., Jacobs M., Fayad L. Therapeutic Response in Musculoskeletal Soft Tissue Sarcomas: Evaluation by Magnetic Resonance Imaging // NMR Biomed. 2011. Vol. 24 (6). P. 750–763. doi: 10.1002/nbm.1731.

Received 16.06.15.
Accepted 10.11.15.

ABOUT THE AUTHORS

Bober Ekaterina E., MD, PhD, Researcher, Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: katerina.tomsk85@mail.ru. SPIN-code: 1600-6450.

Frolova Irina G., MD, DSc, Professor, Head of the Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9800-9777.

Kotova Olga V., Junior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail olga-kot79765@yandex.ru. SPIN-code: 9058-9343.

Velichko Svetlana A., MD, DSc, Professor, Principal Researcher, Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 3424-1996.

Choynzonov Evgeny L., 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.

Tyukalov Yuri I., MD, PhD, Medical Director, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 4237-0505.

ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО III СТАДИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.П. Соловьева^{1,2}, М.Ю. Вальков^{1,2}

ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер»,
г. Архангельск¹

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Архангельск²

163000, г. Архангельск, Троицкий пр., 51, e-mail: solovyeva_ek@mail.ru²

Аннотация

В обзоре представлены современные данные об эффективности консервативного лечения неоперабельного местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого и факторах, способных на нее влиять. Совместное использование ЛТ и ХТ в настоящее время является общепризнанным подходом с пятилетней выживаемостью 20–30 % и медианой выживаемости от 17 до 28 мес, при этом, по данным метаанализов, только одновременная ХЛТ дает преимущество в выживаемости перед ЛТ. Однако в практике значительная часть больных не получает химиотерапию даже в последовательном режиме. По данным популяционных исследований, радикальное химиолучевое лечение получают 13–35 % больных. Лучевая терапия совершенствуется, опубликованы перспективные данные о результатах использования методов IMRT, IGRT, изотоксической эскалации дозы, но эти подходы остаются экспериментальными. Риск ускоренной репопуляции клоногенов при НМРЛ диктует необходимость интенсификации лечения, сокращение его общего времени. Схемы ускоренного гиперфракционирования представляются наиболее оптимальным путем к достижению этой цели. Данные ряда экспериментальных и клинических исследований также свидетельствуют о негативной роли задержек во времени начала любого лечения, а особенно лучевого. Оптимальной тактикой лечения НМРЛ III стадии представляется раннее начало ЛТ и короткая ее продолжительность.

Ключевые слова: неоперабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого III стадии, лучевая терапия, химиотерапия.

Рак легкого (РЛ) в течение последних десятилетий является самым часто выявляемым онкологическим заболеванием и ведущей причиной смерти. В 2012 г. было зарегистрировано 1,8 млн новых случаев РЛ [34], что составляет около 12 % всех злокачественных опухолей, и 1,2 млн погибших от этого заболевания [46]. Большинство больных РЛ погибает от этого заболевания, причем показатель летальности на первом году с момента установления диагноза – один из самых высоких среди всех злокачественных опухолей: в РФ – 52,4 %, в Архангельской области – 56,2 % [9]. Более 80 % случаев РЛ составляют немелкоклеточные морфологические варианты, в числе которых выделяют плоскоклеточный, железистый и крупноклеточный рак [86]. В большинстве стран мира 5-летняя выживаемость при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) не превышает 20–30 % [10].

Местнораспространенные опухоли – РЛ III стадии – представляют собой достаточно разрозненную группу. Согласно рекомендациям

экспертов ESMO [30], они могут быть разделены на три группы:

1. Операбельные больные (оккультная N₀ при первичной операции по поводу раннего РЛ, исходно операбельные случаи IIIA стадии).

2. Потенциально операбельные больные (больные с выраженной сопутствующей патологией, операбельность которых на основе функциональной оценки должен определять консилиум).

3. Исходно неоперабельные больные (IIIB стадия, выраженная инфильтрация средостения).

В конечном итоге группу неоперабельных больных составляют большинство больных НМРЛ III стадии и более 35 % всех впервые выявленных пациентов с РЛ при первичном обращении [11]. Поэтому очевидна актуальность совершенствования стандартно рекомендуемых методов консервативной терапии этой формы рака – лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) [3]. В данном обзоре мы постарались провести анализ значения временного фактора при использовании этих методик.

Стандартные лечебные подходы при неоперабельном немелкоклеточном раке легкого III стадии

Стандартными лечебными подходами в лечении неоперабельного немелкоклеточного РЛ III стадии являются лучевая и химиотерапия. Совместное использование ЛТ и ХТ в настоящее время является общепризнанным подходом с 5-летней выживаемостью 20–30 % и медианой выживаемости от 17 до 28 мес. [19, 24, 25, 68]. При этом по данным мета-анализов только одновременная химиолучевая терапия (О-ХЛТ) дает преимущество в выживаемости перед ЛТ [14, 71]. Последовательное применение ХТ и ЛТ в различных сочетаниях не приводит к улучшению результатов. В исследовании A. Aurégin et al., включавшем данные пациентов из 6 рандомизированных исследований (1 205 больных), было показано, что О-ХЛТ уменьшает локальное прогрессирование (ОР=0,77, $p=0,01$) и приводит к существенной прибавке в общей выживаемости (ОВ) (ОР 0,84; 95 % доверительный интервал (ДИ), 0,74–0,95, $p=0,004$), с абсолютным преимуществом 5,7 % на 3 года и 4,5 % в 5 лет [14].

В исследовании Cochrane [63], собравшем индивидуальные данные 25 исследований (3 752 больных), О-ХЛТ сравнена с только ЛТ и последовательной ХЛТ. Одновременная ХЛТ была более эффективна по сравнению с ЛТ (19 исследований) по критериям риска смерти от любой причины (ОР=0,71, 95 % ДИ 0,64–0,80; 1 607 больных) и беспрогрессивной выживаемости (ОР=0,69, 95 % ДИ 0,58–0,81; 1 145 больных). Было показано преимущество одновременного подхода перед последовательным по ОВ (ОР=0,74, 95 % ДИ 0,62–0,89; 702 больных), что представляет 10 % прибавку в 2-летней выживаемости. Все эти преимущества были достигнуты за счет достоверного возрастания числа тяжелых лучевых реакций и ассоциированных с лечением смертей.

Предметом изучения являются также доза ЛТ [4, 19, 37], внедрение современных методов облучения (IMRT [21, 35, 49, 53, 55, 76, 84, 91], IGRT [26, 27]), новые химиопрепараты [17, 30, 45] и комбинации [5, 12, 40], таргетные препараты [39, 61, 66, 67, 70, 75], возможность консолидирующей ХТ при положительном исходе ХЛТ [16, 23, 36]. Все эти новые подходы дают многообещающие результаты, но пока являются экспериментальными.

Важность этих анализов трудно переоценить, однако необходимо отметить, что они были основаны на данных рандомизированных исследований с достаточно жесткими критериями включения: ХЛТ получали только больные с благоприятными клиническими характеристиками. При этом приверженность к протоколу химиотерапии даже в успешных исследованиях составляет не более 50 % [89]. Экстраполяция результатов этих исследований на всю популяцию больных РЛ III стадии, вероятно, невозможна. Так же как трудно

определить строгие критерии отбора на одновременную и даже последовательную ХЛТ. На практике значительная часть больных не получает химиотерапию даже в последовательном режиме [78]. При этом очевидно, что сочетание ЛТ и ХТ и даже просто использование специального лечения при РЛ III стадии возможно только у части больных. Некоторое прояснение в этом вопросе могут дать популяционные исследования.

Так, популяционное исследование, проведенное по данным Архангельского областного канцер-регистра за период с 2000 по 2013 г. (2 020 больных), показало, что специальное лечение при III стадии РЛ получают только 42 % пациентов. При этом хирургическое, лучевое, химиолучевое лечение и химиотерапию получили 8, 11, 13 и 21% больных соответственно. Из 177 больных немелкоклеточным РЛ, получивших ХЛТ, только 5 проведено одновременное лечение. Медиана опухолеспецифической выживаемости (ОСВ) при ЛТ и ХЛТ составила 12,5 (95 % ДИ 11,1–14,4) и 16,8 (95 % ДИ 14,5–18,9) мес, $p=0,095$, ОВ – 12,3 (95% ДИ 10,6–14,1) и 16,7 (95 % ДИ 14,5–18,6) мес, $p=0,036$ соответственно. После коррекции на неравномерно распределенные между этими подгруппами исходные факторы, включая возраст и подстадию процесса, различия в показателях ОСВ и ОВ стали значимыми: ОР для ХЛТ составила 0,72 (95 % ДИ 0,56–0,92), $p=0,008$ и 0,69 (95 % ДИ 0,55–0,87), $p=0,002$ соответственно [2].

В исследовании SEER [29], при распространенном НМРЛ (III–IV стадии), по сводным данным за 2007–2011 гг., 26 % больных в США не получали специального лечения. Важно отметить, что только 2 % больных этой категории получали хирургическое лечение и 6 % – его сочетание с ЛТ или ХЛТ. В другом анализе SEER было впервые выявлено, что конформные методики радиотерапии были связаны с более высокими показателями выживаемости, сравнительно с 2D радиотерапией [41].

В канадском исследовании (2000–2007 гг.) из 2 365 больных НМРЛ III стадии исходно хирургическое лечение получили 12 % больных. Лучевая терапия и ХТ применены у 78 и 31 % больных соответственно. Пропорция леченных с радикальной целью возросла с 21 до 35 %. При этом ХЛТ получали 19 % больных, большинство из них (18 %) – в одновременном варианте. Медиана выживаемости после хирургического, лучевого/химиолучевого, паллиативного и симптоматического лечения составляла 30, 21, 8 и 5 мес соответственно ($p<0,001$) [85].

Но у популяционных исследований имеется существенный недостаток: в большинстве раковых регистров не учитываются важные клинические факторы, такие как общее состояние больных, тяжесть сопутствующей патологии, детальная характеристика методов диагностики и лечения и пр.

Итак, химиолучевое лечение, предпочтительное в одновременном варианте, является декларированным стандартным лечебным подходом в лечении неоперабельного НМРЛ, но его охват и, главное, эффективность в общей популяции остаются пока предметом изучения. Остается открытым вопрос о соотношении эффективности и токсичности в экстраполяции на неотобранных больных. Важным вопросом является изучение временных параметров лечения в связи с биологическими особенностями эпителиальных злокачественных опухолей легкого. Анализ этих параметров посвящены следующие разделы.

Биологические факторы, определяющие эффективность радио- и химиотерапии

Ввиду возможной серьезной токсичности для одновременной ХЛТ особо важен отбор пациентов: подходят больные в хорошем состоянии, без выраженных сопутствующих заболеваний. Важно также, чтобы интенсивное лечение не привело к превышению допустимой токсичности в нормальных тканях [26, 56]. Альтернативный метод лечения – последовательная химиолучевая или только лучевая терапия. При проведении лучевой терапии как единственного метода лечения 5-летняя выживаемость составляет менее 5 % вследствие локального, регионарного или отдаленного метастазирования. При стандартной 3D конформной радиотерапии локальный контроль остаётся недостаточным, через 2 года он оценивается 20–40 % [14, 52, 57].

Недавние исследования показали, что улучшение местного контроля при НМРЛ может привести к улучшению общей выживаемости [14], что пробудило интерес к модификации режимов фракционирования ЛТ. Высокие дозы стереотактической абляционной ЛТ, подведённые за 3–8 фракций, составляют более 100 Гр в биологическом эквиваленте. Это приводит к очень высокой частоте локального контроля, но такие режимы небезопасны при местнораспространённых опухолях, при их близости к критическим органам, таким как крупные бронхи и трахея, сердце, спинной мозг. Интервал между фракциями облучения позволяет восстановить повреждение нормальных тканей и может также увеличить чувствительность опухолевых клеток к лучевому воздействию с помощью реоксигенации [77]. Если размер фракции уменьшается и они подводятся чаще, чем обычно (например, дважды в день), это создаёт возможность увеличения дозы без повреждения нормальных тканей.

Другая возможная стратегия улучшения локального эффекта ЛТ состоит в эскалации дозы. Доказательства, собранные при проведении стандартной ЛТ, используемой для лечения НМРЛ в течение последних 40 лет, подтвердили важность суммарной дозы как фактора ответа опухоли [64].

Наиболее часто используемым режимом фракционирования является облучение по 1,8–2 Гр за фракцию ежедневно 5 дней в неделю в течение 5–7 нед – конвенциональное, или стандартное фракционирование. Простая эскалация дозы, как было ранее показано в исследовании RTOG 0617, не приводит к улучшению выживаемости [19].

Альтернативным подходом в увеличении биологической дозы облучения в опухоли при НМРЛ является разработка нестандартных режимов фракционирования [43]. Это режимы гиперфракционирования (ГФ) или ускоренного гиперфракционирования (УГФ). Гиперфракционированием является облучение, в котором дневная доза облучения делится на меньшие дозы и фракции подводят более чем один (как правило, 2–3) раз в день. Ускоренным (УФ) называют такое фракционирование ЛТ, при котором суммарную дозу облучения подводят в течение более короткого (на несколько дней или даже недель) периода времени по сравнению со стандартной радиотерапией. В недавнем метаанализе [60], включавшем десять исследований и 2 000 пациентов, было продемонстрировано, что применение нетрадиционных схем облучения – ГФ или УГФ – ассоциировано с увеличением общей выживаемости. Использование нестандартных режимов ЛТ привело к снижению риска смерти на 12 % ($p=0,009$). У больных НМРЛ абсолютное увеличение 3-летней общей выживаемости составило 3,8 % (с 15,9 до 19,7 %), 5-летней – 2,5 % (с 8,3 до 10,8 %).

Как и ожидалось, модифицированная ЛТ увеличивает риск тяжёлого острого эзофагита (III+ степени) с 9 до 19 % ($p<0,001$), при этом с наиболее тяжёлой токсичностью связаны более ускоренные режимы. Тем не менее, по крайней мере, 90 % больных получили запланированную ЛТ как в экспериментальной, так и в контрольной группах.

Гиперфракционирование

Ранние исследования по оценке ГФ в 1980–1990 гг. были направлены на оценку преимущества добавления ХТ к ЛТ. В исследовании RTOG 8808-ECOG 4588 было рандомизировано 458 пациентов, которые в течение 2 мес получали индукционную химиотерапию комбинацией цисплатина и винбластина, а затем традиционную ЛТ (60 Гр за 30 фракций), либо только ЛТ до той же дозы, либо облучение в режиме гиперфракционирования по 1,2 Гр за фракцию 2 раза в день до суммарной дозы 69,6 Гр [73, 74]. Было показано, что пациенты, получавшие индукционную ХТ, имели наиболее высокие показатели медианы выживаемости 13,2 мес и 5-летней общей выживаемости – 8 % ($p=0,04$). Хотя показатели выживаемости в группе ГФ были несколько выше по сравнению с конвенциональной ЛТ, разница не была статистически значимой: медиана выживаемости 12 мес по сравнению с 11,4 мес и 5-летняя общая выживаемость 6 % по сравнению с 5 %.

Одним из наиболее значимых, показавших преимущество одновременной химиолучевой терапии перед последовательной при НМРЛ III стадии, было исследование RTOG 9410 [24]. В данном исследовании пациенты были рандомизированы на 3 группы: последовательная химиотерапия цисплатином/винбластином с последующей ЛТ (60 Гр за 30 фракций по 2 Гр в течение 6 нед), начиная с 50-го дня (группа 1); одновременная химиолучевая терапия с комбинацией цисплатин/винбластин, начиная с 1-го дня (группа 2); одновременная химиолучевая терапия с использованием сочетания ХТ цисплатином/этопозидом и гиперфракционированной ЛТ (69,6 Гр за 58 фракций по 1,2 Гр дважды в день, в течение 6 нед), начиная с 1-го дня (группа 3).

Научной гипотезой во II фазе данного исследования было предложение, что режим ГФ в третьей группе будет наиболее эффективным. Однако выживаемость в исследовании RTOG 9410 была на самом деле выше у пациентов, получавших одновременную химиолучевую терапию с режимом ЛТ 1 раз в день (группа 2), по сравнению с применением одновременной ХЛТ два раза в день (группа 3). Медианы выживаемости были 14,6, 17,0 и 15,6 %, при этом пятилетняя выживаемость составила 10, 16 и 13 % для групп 1–3 соответственно ($p=0,046$).

Это исследование показало, что эскалация дозы в режиме ГФ без уменьшения общего времени лечения не улучшает общую выживаемость. Кроме того, результаты поддержали идею использования одновременной химиолучевой терапии с обычным фракционированием, которая с тех пор стала золотым стандартом лечения пациентов III стадии в хорошем функциональном статусе [13].

Ускоренное гиперфракционирование

Метод ЛТ, названный непрерывным гиперфракционированным ускоренным облучением (Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy – CHART), продемонстрировал значительное преимущество в улучшении локального контроля и общей выживаемости [72, 73]. Рандомизированное исследование с участием 563 пациентов в хорошем соматическом статусе, неоперабельных по медицинским показаниям, проведено для сравнения CHART (54 Гр в 36 фракций по 1,5 Гр 3 раза в день, примерно 12 дней подряд) и конвенциональной ЛТ (60 Гр в 30 фракции по 2 Гр в течение 6 нед). Как и ожидалось, основная токсичность – дисфагия – была во время лечения и наиболее тяжёлая (3-й и более степени) у 19 % пациентов группы CHART по сравнению с 3 % в группе конвенциональной ЛТ. В целом в группе CHART было выявлено снижение относительного риска смерти на 24 %, статистически значимое повышение общей двухлетней и пятилетней выживаемости: 30 и 12 % против 21 и 7 % в группе стандартного фракционирования ($p=0,004$). Осо-

бенно выраженным это преимущество было при плоскоклеточном раке – 21 % в группе CHART по сравнению с 11 % в группе конвенциональной ЛТ ($p=0,0007$). По мнению авторов, уменьшение общего времени лечения с целью минимизации эффекта репопуляции опухоли сыграло ключевую роль в контроле над опухолью и в лечении НМРЛ при использовании методики CHART.

Проводятся попытки совершенствования этой методики. Так, опубликованы результаты применения CHARTWEL (с перерывами на уикенды), более удобной для клинического применения методики, с не отличающимися от традиционного лечения показателями 2-летней выживаемости [15]. Недавно предпринята успешная попытка эскалации дозы этой схемы до 64,8 Гр без тяжёлых токсических эффектов, и при медиане выживаемости 24 мес у 19 больных, включённых в исследование I фазы [44]. Авторы пришли к заключению о перспективности методики и необходимости II фазы рандомизированного исследования.

Наш опыт использования нетрадиционных схем фракционирования при РЛ также положителен. При неоперабельном местнораспространённом НМРЛ сравнивали режимы УФ (по 2,5 Гр дважды в день, 3 раза в неделю), УГФ (по 1,25 Гр, 2 раза в день ежедневно) и традиционного фракционирования. Показатели 1- и 3-летней выживаемости в группе УГФ (69,9 и 33,3 %) были достоверно выше таковых в группах УФ (51,2 и 15,6 %) и ТФ (46,5 и 17,4 %), $p<0,05$ [1].

В исследовании, включавшем 174 больных местнораспространённым неоперабельным немелкоклеточным РЛ, была проведена ЛТ с использованием режима ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы (УГФЭД, по 1,3 Гр дважды в день с интервалом 4,5–5,5 ч с последующей эскалацией до 1,6 Гр дважды в день до СОД 61,4–64,6 Гр) и традиционного фракционирования (ТФ по 2 Гр ежедневно до СОД 58–72 Гр). Показатели частоты полных и частичных регрессий в сумме составили 20 % в обеих группах. При использовании ЛТ в режиме УГФЭД 3-летняя выживаемость составила 22,8 %, тогда как при ТФ – 10,0 % ($p=0,032$) [3].

Группа MAASTRO были пионерами в концепции «изотоксической» ЛТ: индивидуальной эскалации дозы при лечении пациентов НМРЛ I–III стадии на основе ограничений дозы в критических нормальных органах (легкие и спинной мозг), при использовании ускоренного гиперфракционирования [83]. В первом исследовании MAASTRO 166 больных НМРЛ (59 % имели III стадию), которые не подходили для О-ХЛТ, получали индивидуализированную по суммарной дозе ЛТ как единственный вариант лечения либо после индукционной химиотерапии (55 % больных). Проводили 3D-конформную ЛТ в дозе 50,4–79,2 Гр в режиме УГФ по 1,5 Гр дважды в день. При медиане

наблюдения 31,6 мес, медиана общей выживаемости составила 21,0 мес, 95 % ДИ 15,8–26,2 мес (стадия IIIA – 16,2 мес, 95 % ДИ 7,6–24,8 мес; стадия IIIB – 17,2 мес до 95% ДИ 8,4–26,0 мес) с 2-летней общей выживаемостью 45,0 %. Только у 8 пациентов (4,8 %) развилась острая дисфагия 3-й степени. Менее 10 % больных НМРЛ III стадии получили максимальную дозу 79,2 Гр в соответствии с протоколом.

В дальнейшем MAASTRO оценили ту же стратегию с одновременной ХЛТ у больных НМРЛ только при III стадии [82]. В это исследование II фазы были включены 137 пациентов и получили 3D-конформную ЛТ. Индивидуально предписанные дозы были ограничены средней дозой не более 19 Гр в легких, 54 Гр – в спинном мозге, 66 Гр – в плечевом сплетении и 74 Гр – в центральных структурах средостения. Доза облучения, суммарно составлявшая 51–69 Гр, была подведена по 1,5 Гр дважды в день до 45 Гр, а затем по 2 Гр – один раз в день. Облучение начинали одновременно со 2-м или 3-м курсом ХТ. Медианная доза составила $65,0 \pm 6,0$ Гр, облучение было проведено за $35 \pm 5,7$ дня. При медиане наблюдения 30,9 мес медиана общей выживаемости составила 25,0 мес (95% ДИ: 19,8–30,3 мес) и 2-летняя общая выживаемость – 52,4 %. У 35 пациентов (25,5%) развилась дисфагия III степени.

Следует отметить, что пациенты в двух исследованиях, проведенных группой MAASTRO, получали 3D-конформную ЛТ, что, вероятно, ограничивает возможность индивидуальной эскалации дозы. Использование лучевой терапии, модулированной по интенсивности (IMRT), потенциально может позволить дальнейшую эскалацию дозы. IMRT модулирует профиль интенсивности излучения для пациента, что позволяет улучшить нацеливание дозы облучения, а также приводит к уменьшению дозы в критических нормальных органах грудной клетки. Таким образом, это может привести к увеличению вероятности контроля над опухолью с уменьшением вероятности осложнений со стороны нормальных тканей [54]. Однако до настоящего времени этот подход остаётся исследовательским.

Использование режима одновременной химиолучевой терапии с ускоренным гиперфракционированием может быть компрометировано высокой частотой возникновения острых мукозитов, которые являются тяжёлым испытанием как для пациентов, так и для клиницистов. Однако эти побочные эффекты, как правило, преходящие и исчезают в течение нескольких недель после завершения лучевой терапии. Исследователи группы Bortfeld [81] подняли интересный вопрос о том, что оптимальный режим фракционирования (гипофракционирование или гиперфракционирование) может зависеть от дозы в органах риска. Для больших опухолей их модель, которая минимизирует

максимальную биологически эффективную дозу в последовательных (по поздним токсическим эффектам) органах, предполагает использование ГФ. Таким образом, УГФ в конечном итоге может быть идеальной альтернативой «чистой» эскалации дозы при местнораспространённом НМРЛ и должно быть в дальнейшем оценено в правильно структурированных рандомизированных исследованиях.

Ускоренная репопуляция клоногенов как механизм радио- и химиорезистентности опухоли

Под репопуляцией обычно понимают восстановление численности клеток в облучаемом объеме, снизившемся в результате лучевого воздействия. Термин «ускоренная репопуляция» обозначает более быстрое удвоение клеток по сравнению с таковым до начала облучения. Основные свойства и последствия ускоренной репопуляции клоногенов, полученные в ходе экспериментальных и клинических исследований, могут быть представлены следующим образом [50]:

- репопуляция выживших опухолевых клеток во время лучевой и химиотерапии является важной причиной неэффективности лечения;
- скорость роста опухоли часто увеличивается во время лучевой или химиотерапии;
- механизмы, лежащие в основе репопуляции опухоли, трудны для понимания, но, возможно, связаны с пролиферацией опухолевых клеток, которые расположены далеко от кровеносных сосудов и в отсутствие лечения должны были погибнуть от прогрессирующей гипоксии;
- увеличение общего времени курса фракционированной лучевой терапии требует существенного увеличения общей дозы, чтобы компенсировать эффект ускоренной репопуляции;
- ускоренная репопуляция в течение последовательных курсов химиотерапии может привести к первоначальному эффекту с последующим ростом опухоли в отсутствие каких-либо изменений в собственной чувствительности опухолевых клеток;
- ускоренная лучевая терапия и интенсивная по частоте курсов химиотерапия (часто при поддержке факторами роста) представляют перспективную стратегию уменьшения последствий репопуляции за счет сокращения общего времени лечения;
- использование таргетных противоопухолевых препаратов во время лучевой терапии или между курсами химиотерапии является многообещающей стратегией для блокирования репопуляции, что может привести к улучшению результата лечения.

Для лучевого лечения злокачественных опухолей обычно используют классический режим фракционирования, состоящий в подведении разовой дозы 2 Гр по будням 5 раз в неделю в течение 5–7 нед. Причиной использования такой схемы фракционирования является необходимость в восстановлении сублетальных повреждений в

нормальных тканях между сеансами облучения и обеспечении репопуляции выживших (эпителиальных) клеток при растянутом во времени курсе. Таким образом, можно избежать тяжелых токсических реакций. По тем же причинам при проведении химиотерапии препараты часто вводят с интервалами 3–4 нед между каждым курсом лечения. Это время, необходимое для адекватной репопуляции клеток костного мозга после его поражения химиопрепаратами.

При том, что увеличение общего времени лечения позволяет обеспечить репопуляцию клеток нормальных тканей, этот же эффект происходит и в опухоли, что приводит к увеличению количества опухолевых клеток, которые нужно уничтожить. Установлено, что репопуляция опухолевых клеток ограничивает эффективность лучевой терапии и опухолевые клетки могут ускорить репопуляцию в течение курса лучевой терапии. Репопуляция опухолевых клеток также может ограничить эффективность химиотерапии, что не является удивительным ввиду длительных интервалов между курсами лечения. Тем не менее существуют стратегии, которые могут селективно подавить репопуляцию опухолевых клеток во время лучевой или химиотерапии, улучшая результаты лечения.

Ускоренная репопуляция клоногенов была изучена на экспериментальных моделях и в ретроспективных клинических исследованиях. Е. Malaise, М. Tubiana [59] первыми показали, что возобновление роста фибросаркомы в перевивных мышцах было быстрее после однократной дозы радиации, чем рост необлученных контрольных опухолей, в дальнейшем другие исследователи сообщили о подобных результатах [59, 79]. Согласно этим исследованиям, старт ускоренной репопуляции обычно отсрочен, но после этого требуются дозы в диапазоне 0,5–1,0 Гр ежедневно для компенсации этого эффекта (Rofstad, Withers [90]), таким образом, и общее время лечения увеличивается. Опыт клинической оценки влияния временных интервалов на выживаемость довольно ограничен, он представлен в следующем разделе.

Время до начала лечения после установления диагноза

Диагностика, стадирование и определение тактики лечения неоперабельного НМРЛ порой занимают много времени [20]. При этом, согласно некоторым оценкам, время удвоения плоскоклеточного рака легкого, оцененное на биологической модели, определяет риск снижения локального контроля при ЛТ на 0,31 % ежедневно [58]. Более того, некоторые пациенты подвергаются риску стать неизлечимыми во время ожидания терапии [33]. Таким образом, очевидно, что лечение РЛ необходимо начинать как можно раньше.

В ряде клинических исследований показано, что время до старта специального лечения (ВСТ)

неоперабельного НМРЛ может сильно варьировать [47, 51, 54, 58, 62, 63], при этом было обнаружено негативное влияние на прогноз [22, 63, 69]. В то же время в других исследованиях [33, 51, 62] такой взаимосвязи не выявлено. Важно учесть, что большинство исследований по оценке роли ВСТ при ЛТ/ХЛТ являлись одноцентровыми, включали гетерогенные когорты пациентов как с ранними, так и поздними стадиями РЛ, получавших ЛТ по разным методикам [22, 51, 54, 63, 69].

В последние годы откладывание начала специальной терапии становится все более серьезной проблемой. Помимо психологического стресса у больных, ожидание и задержки могут повлиять на результаты лечения и прогноз заболевания. Так, в ряде исследований обнаружена достоверная зависимость выживаемости больных немелкоклеточным раком лёгкого от объёма опухоли [32, 88].

С биологической точки зрения длительное время до старта терапии может привести к увеличению размеров опухоли, росту регионарных и отдалённых метастазов, что будет иметь потенциальное негативное влияние на прогноз. Рак лёгкого долгое время остаётся потенциально излечимым и первоначально растет медленно: от одной клетки до достижения опухолью 1 см в диаметре проходит около 130 мес [38]. В дальнейшем объём опухоли может экспоненциально увеличиваться, что приводит к переходу в неизлечимое состояние за 1 мес [63].

М. Hasegawa et al. [42] рассмотрели время удвоения объёма опухоли (ВУО) при РЛ по данным серий скрининговых компьютерных томограмм. Обнаружено, что ВУО значительно различалось в зависимости от гистологического варианта: оно составило 533 ± 381 ; 129 ± 97 и 97 ± 46 дней для аденокарциномы, плоскоклеточного рака и мелкоклеточного рака соответственно. По другим данным, время удвоения для плоскоклеточного рака и аденокарциномы составляет 88 дней и 161 день соответственно [38, 88]. Таким образом, РЛ, который к моменту выявления едва определяется рентгенологически, возможно, возник несколько месяцев и даже лет назад.

При клинически определяемых опухолях темпы роста могут значительно увеличиваться, и это может потенциально влиять на отбор больных на радикальное (химио) лучевое лечение. В исследовании L. Wang et al. [87] по изучению ВСТ при III стадии НМРЛ медиана времени между датой первого диагностического снимка и снимка перед началом ЛТ/ХЛТ для когорты из 237 пациентов составила 57 дней. В ещё одном одноцентровом исследовании [18] оценили среднее время от направления к специалисту до начала лечения в 48 дней. Шведские исследователи [51] проанализировали траекторию предлучевой подготовки 134 пациентов со стадией I–IV НМРЛ и показали, что среднее время от первого визита к специалисту

Время до старта терапии при раке лёгкого

Авторы, год	Количество пациентов в исследовании	Медиана времени до старта терапии
O'Rourke N. et al., 2000 [63]	29	94
Bozcuk H. et al., 2001 [19]	198	48
Koyi H. et al., 2002 [51]	134	79
Myrdal G., 2004 [62]	466	48
Wang L. et al., 2009 [87]	237	57
Соловьева Е.П. и др., 2013 [8]	139	23

до установления диагноза составило 9 дней, а от постановки диагноза до начала лечения – 79 дней. L. Myrdal et al. [62] определили медиану времени среди 466 пациентов с НМРЛ I–IV стадиями от первого визита к специалисту до начала лечения, которая составила около 48 дней. В нашем исследовании [8] медиана времени до старта терапии составила 23 дня (таблица).

Оптимальное время начала и продолжительность лучевой терапии

Риск прогрессирования опухоли во время и после индукционной ХТ был изучен в нескольких исследованиях по неоперабельному НМРЛ. В исследовании S.Y. El Sharouni et al. [31] доля ставших неизлечимыми пациентов была достаточно высока: 9 из 22 (41 %) потенциально излечимых пациентов после исходной ХТ в дальнейшем лечились с паллиативной целью после периода ожидания от 29 до 141 дня. Первичная опухоль при сравнении диагностической (после ХТ) и планирующей (перед ЛТ) компьютерных томограмм увеличилась в размерах в 1,1–81,8 раза, медиана времени удвоения составила 29 дней.

В клиническом анализе 29 наблюдений [63] было показано, что в период ожидания потенциально радикальной ЛТ, который длился от 35 до 187 дней, 6 (21%) больных РЛ стали инкурабельны, и ЛТ им не была проведена вследствие прогрессирования заболевания. При этом по данным серий КТ опухоль увеличивалась в размерах от 0 до 373 %.

В нашей работе [8] при изучении исходов у 49 больных НМРЛ III стадии, получивших ЛТ после индукционной ХТ, не обнаружено статистически значимых различий в выживаемости в зависимости от длительности интервала между последовательными химиотерапией и ЛТ. Однако небольшое число наблюдений в этом анализе не позволяет сделать окончательный вывод об отсутствии влияния этого фактора на исход у данной категории больных.

В большей степени данная проблема была анализирована на модели локализованного мелкоклеточного рака легкого (Л-МРЛ) [6]. Главной причиной позднего назначения лучевой терапии при Л-МРЛ является, как правило, исходно большой объем опухолевого поражения, требовавший облучения больших объемов здорового легкого и потенциально повышавший риск радиационно-

индуцированного поражения легкого. В клинической практике по этой причине предпочтение отдается индукционной химиотерапии, позволяющей существенно уменьшить опухолевый объем. Но при Л-МРЛ очевиден риск раннего прогрессирования опухоли, в том числе и на фоне ХТ, главным образом, за счет ускоренной репопуляции клоногенов. Результаты исследований, сравнивавших «раннюю» и «позднюю» ЛТ, не согласуются друг с другом: в ряде из них получено преимущество первого подхода, в других различий не найдено.

В метаанализе Кохрейновского сообщества была продемонстрирована тенденция к более длительной 5-летней выживаемости при ЛТ, назначенной в пределах 30 дней после старта химиотерапии (ОР=0,93, 95 % ДИ 0,87–1,01; $p=0,07$), но это преимущество было ограничено только пациентами, получавшими платиносодержащую химиотерапию [65]. Частота и степень локального контроля опухоли, а также частота тяжелых острых лучевых реакций существенно не отличались при раннем и позднем начале облучения. Авторы пришли к заключению, что при местнораспространенном МРЛ влияние времени начала ЛТ на выживаемость не определено, и оптимальная последовательность лучевой и химиотерапии пока неизвестна.

В более поздний метаанализ тех же авторов [28] с более строгими условиями отбора вошли 4 рандомизированных исследования с одинаковым, представляющим современный стандарт, режимом одновременной химиотерапии ЕР, сравнивавших схемы ЛТ с различным временем старта облучения с доступными данными 5-летней выживаемости. При анализе факторов, влияющих на прогноз выживаемости, наиболее весомым оказалось время от старта любого лечения до дня окончания ЛТ – SER (Start any treatment before the End of Radiotherapy). При длительности этого промежутка менее 30 дней 5-летняя выживаемость превышала 20 %, что значительно выше, чем при более позднем времени назначения ЛТ (ОР=0,62, ДИ 0,49–0,80, $p=0,003$). Каждая новая неделя увеличения SER приводила к снижению 5-летней выживаемости на $1,83 \pm 0,18$ %. Преимущество в выживаемости было зарегистрировано только в исследованиях, где ЛТ была назначена с первым курсом химиотерапии и выполнена в режиме ускоренного гипер-

фракционирования [48]. Более агрессивный подход сопровождался более высокой токсичностью: низкое значение SER в этом метаанализе было ассоциировано с более высоким риском тяжелого эзофагита (ОР=0,55, ДИ 0,42–0,73, $p<0,001$).

Важным результатом этого метаанализа было то, что различий в частоте локального контроля между коротким и более длительным SER не было обнаружено. По предположению авторов, это может быть связано, в среднем, с большим исходным объемом первичной и регионарной опухоли у больных, не получавших индукционной химиотерапии.

Отсутствие различий в частоте локального контроля при сравнении УГФ с традиционным облучением может быть связано со значительным числом ложноположительных результатов при оценке динамики локальной и регионарной опухоли в легком с помощью КТ [27]. Так, в позднем анализе Межгруппового исследования [80], наряду с подтверждением преимущества схемы ускоренной ХЛТ в отдаленном периоде, обнаружено, что у значительной части больных с исходно частичной регрессией (ЧР) по КТ, остаточный очаг в дальнейшем не прогрессировал. Из 132 больных с первично зарегистрированной частичной регрессией (71 – в группе традиционного фракционирования (ТФ), 61 – в группе УГФ) 44 (34 %) пережили 2 года. Двух- и пятилетняя выживаемость после ЧР при ТФ составили 24 и 8%, при УГФ – 45 и 23 %.

Подобные результаты на модели немелкоклеточного РЛ с предсказательной точностью положительного ответа (наличие остаточной опухоли при контрольной МСКТ) менее 30 % при выборе в качестве суррогата полного первичного ответа показателя 2-летней выживаемости были получены ранее и нами. По-видимому, оценка первичного эффекта с использованием ПЭТ и ПЭТ-КТ будет сопровождаться большей специфичностью, но

пока это только исследовательский, не валидизированный для рутинного применения подход.

Таким образом, по-видимому, раннее начало ЛТ при локализованном МРЛ является более предпочтительной лечебной тактикой, даже несмотря на необходимость использования больших, сравнительно с поздним началом, объемов облучения. При неоперабельном НМРЛ необходимость более раннего начала ЛТ в настоящее время не доказана.

Заключение

Совместное использование ЛТ и ХТ в настоящее время является общепризнанным подходом с 5-летней выживаемостью 20–30 % и медианой выживаемости от 17 до 28 мес, при этом, по данным метаанализов, только одновременная ХЛТ дает преимущество в выживаемости перед ЛТ. Однако в практике значительная часть больных не получает химиотерапию даже в последовательном режиме. По данным популяционных исследований, радикальное химиолучевое лечение получают 13–35 %. Лучевая терапия совершенствуется, опубликованы перспективные данные о результатах использования методов IMRT, IGRT, изотоксической эскалации дозы, но эти подходы остаются экспериментальными. Риск ускоренной репопуляции клоногенов при НМРЛ диктует необходимость интенсификации лечения, сокращения его общего времени. Схемы ускоренного гиперфракционирования представляются наиболее оптимальным путем к достижению этой цели. Данные ряда экспериментальных и клинических исследований также свидетельствуют о негативной роли задержек во времени начала любого лечения, а особенно лучевого. Оптимальной тактикой лечения НМРЛ III стадии представляется раннее начало ЛТ и короткая ее продолжительность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вальков М.Ю., Золотков А.Г., Мардынский Ю.С., Асахин С.М., Кудрявцев Д.В., Акишин В.А. Ускоренные схемы фракционирования в лучевом лечении неоперабельного немелкоклеточного рака легкого // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49, № 5. С. 647–651.
2. Вальков М.Ю., Скрипчак Ю.В., Соловьева Е.П., Вальков А.Ю., Асахин С.М. Методы лечения и исходы при местно-распространенном раке легкого III стадии: популяционный анализ // Вестник российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. 2014. № 3. С. 9.
3. Давыдов М., Горбунова В., Локтионов К., Маренич А. Немелкоклеточный рак легкого (современные подходы к лечению) // Врач. 2007. № 1. С. 24–27.
4. Дубинин К.Н., Вальков М.Ю., Асахин С.М., Мардынский Ю.С., Золотков А.Г. Анализ результатов применения методики ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы в лучевом лечении немелкоклеточного рака легкого // Экология человека. 2008. № 1. С. 17–21.
5. Манегольд К. Терапия немелкоклеточного рака легкого. Бремен–Лондон–Бостон: UNI-MED, 2013. Публикация на русском языке под ред. В.А. Горбуновой.
6. Скрипчак Ю.В., Кононова Г.В., Асахин С.М., Левит М.Л., Пушкарева И.К., Вальков М.Ю. Лучевая терапия при мелкоклеточном раке легкого: эволюция, современное состояние, перспективы // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 6. С. 74–82.
7. Соловьева Е.П., Асахин С.М., Вальков М.Ю. Роль времени задержки лучевой терапии в химиолучевом лечении неоперабельного немелкоклеточного рака легкого III стадии // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 4. С. 27–33.
8. Соловьева Е.П., Асахин С.М., Вальков М.Ю. Клиническая значимость задержки старта специального лечения у больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого III стадии: результаты собственного исследования и литературный обзор // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 3. С. 11–18.
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. С. 20–95.
10. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Колобанов К.И., Стукалов М.А. Комбинированные операции при немелкоклеточном раке легкого III стадии // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2003. Т. 14, № 1. С. 50–54.
11. Alberg A.J., Brock M.W., Samet J.M. Epidemiology of lung cancer: looking to the future // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (14). P. 3175–3185.
12. Ardizzone A., Boni L., Tiseo M., Fossella F.V., Schiller J.H., Paesmans M., Radosavljevic D., Paccagnella A., Zatloukal P., Mazzanti P., Bisset D., Rosell R.; CISCA (CISplatin versus CARboplatin). Meta-analysis Group. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis // J. Natl. Cancer Inst. 2007. Vol. 99 (11). P. 847–857.
13. Aupérin A., Le Péchoux C., Pignon J.P., Koning C., Jeremic B., Clamon G., Einhorn L., Ball D., Trovo M.G., Groen H.J., Bonner J.A., Le Chevalier T., Arriagada R. Meta-Analysis of Cisplatin/carboplatin based Concomitant Chemotherapy in non-small cell Lung Cancer (MAC3-LC) Group. Concomitant radiochemotherapy based on platinum compounds in

patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients // *Ann. Oncol.* 2006. Vol. 17 (3). P. 473–483.

14. Aupérin A., Le Pécoux C., Rolland E., Curran W.J., Furuse K., Fournel P., Belderbos J., Clamon G., Ulluin H.C., Paulus R., Yamanaka T., Bozonnet M.C., Uitterhoeve A., Wang X., Stewart L., Arriagada R., Burdett S., Pignon J.P. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (13). P. 2181–2190. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2543.

15. Baumann M., Herrmann T., Koch R., Matthiessen W., Appold S., Wahlers B., Kepka L., Marschke G., Fell D., Fietkau R., Budach V., Dunst J., Dziadziuszko R., Krause M., Zips D.; CHARTWEL-Bronchus study-group. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Radiother. Oncol.* 2011. Vol. 100 (1). P. 76–85. doi: 10.1016/j.radonc.2011.06.031.

16. Bedano P.M., Neubauer M., Ansari R., Govindan R., Einhorn L.H., Bruetman D., White A., Breen T., Juliar B., Hanna N. Phase III study of cisplatin (P) plus etoposide (E) with concurrent chest radiation (XRT) followed by docetaxel (D) vs. observation in patients (pts) with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): An interim toxicity analysis of consolidation therapy // *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)*. 2006. Vol. 24 (18S): 7043.

17. Besse B., Adjei A., Baas P., Meldgaard P., Nicolson M., Paz-Ares L., Reck M., Smit E.F., Syrigos K., Stahel R., Felip E., Peters S., Panel Members. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25. P. 1475–1484. doi: 10.1093/annonc/mdu123.

18. Bozcuk H., Martin C. Does treatment delay affect survival in non-small cell lung cancer? A retrospective analysis from a single UK centre // *J. Radiother. Oncol.* 2001. Vol. 34 (2). P. 243–252.

19. Bradley J.D., Paulus R., Komaki R., Masters G., Blumenschein G., Schild S., Bogart J., Hu C., Forster K., Magliocco A., Kavadi V., Garces Y.I., Narayan S., Iyengar P., Robinson C., Wynn R.B., Koprowski C., Meng J., Beitler J., Gaur R., Curran W.Jr., Choy H. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617) // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16 (2). P. 187–199. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71207-0.

20. Butof R., Baumann M. Time in radiation oncology – keep it short! // *J. Radiother. Oncol.* 2013. Vol. 106 (3). P. 271–275. doi: 10.1016/j.radonc.2013.03.007.

21. Chen J., Hong J., Zou X., Lv W., Guo F., Hong H., Zhang W. Association between absolute volumes of lung spared from low-dose irradiation and radiation-induced lung injury after intensity-modulated radiotherapy in lung cancer: a retrospective analysis // *J. Radiat. Res.* 2015. Vol. 56 (6). P. 883–888. doi: 10.1093/jrr/rrv057.

22. Christensen E.D., Harvald T., Jendresen M., Aggestrup S., Petersen G. The impact of delayed diagnosis of lung cancer on the stage at the time of operation // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 1997. Vol. 12 (6). P. 880–884.

23. Colin P., Jovenin N., Ganem G., Duhamel J., Oster J., Guichard F., Cretin J., Terrioux P., Brechot J., Morere J. Effect of paclitaxel-carboplatin (PC) consolidation chemotherapy after weekly PC concurrent chemoradiotherapy (CCR) for patients with locally advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC): 3-year definitive results of the B001-phase III GERCOR study // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (18S): 7112.

24. Curran W.Jr., Paulus R., Langer C.J., Komaki R., Lee J.S., Hauser S., Movsas B., Wasserman T., Rosenthal S.A., Gore E., Machtay M., Sause W., Cox J.D. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 94 // *J. Natl. Cancer Inst.* 2011. Vol. 103 (19). P.1452–1460. doi: 10.1093/jnci/djr325.

25. De Ruysscher D., Botterweck A., Dirx M., Pijls-Johannesma M., Wanders R., Hochstenbag M., Dingemans A.M.C., Bootsma G., Geraedts W., Simons J., Pitz C., Lambin P. Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20 (1). P. 98–102. doi: 10.1093/annonc/mdn559.

26. De Ruysscher D., Faivre-Finn C., Nestle U., Hurkmans C.W., Le Pécoux C., Price A., Senan S. European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (36). P. 5301–5310. doi: 10.1200/JCO.2010.30.3271.

27. De Ruysscher D., Vansteenkiste J. Chest radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: Facts, questions, prospects // *Radiother. Oncol.* 2000. Vol. 55 (1). P. 1–9.

28. De Ruysscher D., Pijls-Johannesma M., Bentzen S.M., Minken A., Wanders R., Lutgens L., Hochstenbag M., Boersma L., Wouters B., Lammering G., Vansteenkiste J., Lambin P. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important

predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (7). P. 1057–1063.

29. DeSantis C.E., Lin C.C., Mariotto A.B., Siegel R.L., Stein K.D., Kramer J.L., Alteri R., Robbins A.S., Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014 // *CA Cancer J. Clin.* 2014. Vol. 64 (4). P. 252–271. doi: 10.3322/caac.21235.

30. Eberhardt W.E., De Ruysscher D., Weder W., Le Pécoux C., De Leyn P., Hoffmann H., Westeel V., Stahel R., Felip E., Peters S.; Panel Members. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer // *Ann. Oncol.* 2015. Vol. 26 (8). P. 1573–1588. doi: 10.1093/annonc/mdv187.

31. El Sharouni S.Y., Kal H.B., Battermann J.J. Accelerated Regrowth of Non-Small-Cell Lung Tumours after Induction Chemotherapy // *Br. J. Cancer.* 2003. Vol. 89. P. 2184–2189.

32. Etiz D., Marks L.B., Zhou S.M., Bentel G.C., Clough R., Hernandez M.L., Lind P.A. Influence of tumor volume on survival in patients irradiated for non-small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. Vol. 53 (4). P. 835–846.

33. Falk S.J., Girling D.J., White R.J., Hopwood P., Harvey A., Qian W., Stephens R.J.; Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial // *BMJ.* 2002. Vol. 325 (7362). P. 465.

34. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=lung.

35. Galvin J.M., Ezzell G., Eisbruch A., Yu C., Butler B., Xiao Y., Rosen L., Rosenman J., Sharpe M., Xing L., Xia P., Lomax T., Low D.A., Palta J.; American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; American Association of Physicists in Medicine. Implementing IMRT in clinical practice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicists in Medicine // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. Vol. 58 (5). P. 1616–1634.

36. Gandara D.R., Chansky K., Albain K.S., Gaspar L.E., Lara P.N.Jr., Kelly K., Crowley J., Livingston R. Long-Term Survival with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Consolidation Docetaxel in Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Southwest Oncology Group Study (S9504) // *Clin. Lung Cancer.* 2006. Vol. 8 (2). P. 116–121.

37. Gaspar L.E. Results of RTOG 0617 Reconsidered // *The ASCO Post.* 2015. Vol. 6. URL: <http://www.ascpost.com/issues/april-10-2015/results-of-rtog-0617-reconsidered.aspx>.

38. Geddes D.M. The natural history of lung cancer: a review based on rates of tumour growth // *Br. J. Dis. Chest.* 1979. Vol. 73 (1). P. 1–17.

39. Han J.Y., Park K., Kim S.W., Lee D.H., Kim H.Y., Kim H.T., Ahn M.J., Yun T., Ahn J.S., Suh C., Lee J.S., Yoon S.J., Han J.H., Lee J.W., Jo S.J., Lee J.S. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (10). P. 1122–1128. doi: 10.1200/JCO.2011.36.8456.

40. Hanna N., Neubauer M., Yiannoutsos C., McGarry R., Arseneau J., Ansari R., Reynolds C., Govindan R., Melnyk A., Fisher W., Richards D., Bruetman D., Anderson T., Chowhan N., Nattam S., Mantravadi P., Johnson C., Breen T., White A., Einhorn L.; Hoosier Oncology Group; US Oncology. Phase III trial of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (35). P. 5755–5760. doi: 10.1200/JCO.2008.17.7840.

41. Harris J.P., Murphy J.D., Hanlon A.I., Le Q.T., Loo B.W.Jr., Diehn M. A population based comparative effectiveness study of radiotherapy techniques in stage III non-small cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. Vol. 88. P. 872–884. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.010.

42. Hasegawa M., Sone S., Takashima S., Li F., Yang Z.G., Maruyama Y., Watanabe T. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening // *Br. J. Radiol.* 2000. Vol. 73 (876). P. 1252–1259.

43. Haslett K., Pöttgen C., Stuschke M., Faivre-Finn C. Hyperfractionated and accelerated radiotherapy in non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Dis.* 2014. Vol. 6 (4). P. 328–335. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.06.

44. Hatton M., Hill R., Morgan S., Wilson P., Atherton P., Dickson J., Murray K., Paul J. Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy – Escalated Dose (CHART-ED): A Phase I study // 2014 NCRI Cancer Conference. URL: <http://conference.ncri.org.uk/abstracts/2014/abstracts/B274.html>.

45. Hotta K., Matsuo K., Ueoka H., Kiura K., Tabata M., Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22 (19). P. 3852–3859.

46. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61 (2). P. 69–90. doi: 10.3322/caac.20107.
47. Jensen A.R., Mainz J., Overgaard J. Impact of delay on diagnosis and treatment of primary lung cancer // *Acta Oncol.* 2002. Vol. 41 (2). P. 147–152.
48. Jeremic B., Shibamoto Y., Acimovic L., Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited stage small-cell lung cancer: a randomized study // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15 (3). P. 893–900.
49. Jung H., Kruger H.J., Brammer I., Zywiets F., Beck-Bornholdt H.P. Cell population kinetics of the rhabdomyosarcoma R1H of the rat after single doses of Xrays // *Int. J. Radiat. Biol.* 1990. Vol. 57. P. 567–589.
50. Kim J.J., Tannock I.F. Repopulation of cancer cells during therapy: An important cause of treatment failure // *Nat. Rev. Cancer.* 2005. Vol. 5 (7). P. 516–525.
51. Koyi H., Hillerdal G., Branden E. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors // *Lung Cancer.* 2002. Vol. 35 (1). P. 53–57.
52. Le Chevalier T., Arriagada R., Quoix E., Ruffie P., Martin M., Tarayre M., Lacombe-Terrier M.J., Douillard J.Y., Laplanche A. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients // *J. Natl. Cancer Inst.* 1991. Vol. 83 (6). P. 417–423.
53. Liao Z.X., Komaki R.R., Thames Jr.H.D., Liu H.H., Tucker S.L., Mohan R., Martel M.K., Wei X., Yang K., Kim E.S., Blumenschein G., Hong W.K., Cox J.D. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced nonsmall-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76. P. 775–781. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.032.
54. Liberman M., Liberman D., Sampalis J.S., Mulder D.S. Delays to surgery in non-small-cell lung cancer // *Can. J. Surg.* 2006. Vol. 49 (1). P. 31–36.
55. Lievens Y., Nulens A., Gaber M.A., Defraene G., De Wever W., Stroobants S., Van den Heuvel F.; Leuven Lung Cancer Group. Intensity-modulated radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a dose-escalation planning study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 80 (1). P. 306–313. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.025.
56. Lim E., Baldwin D., Beckles M., Duffy J., Entwistle J., Faivre-Finn C., Kerr K., Macfie A., McGuigan J., Padley S., Popat S., Sreaton N., Snee M., Waller D., Warburton C., Win T.; British Thoracic Society; Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer // *Thorax.* 2010. Vol. 65 (Suppl. 3): iii1–27. doi: 10.1136/thx.2010.145938.
57. Machtay M., Paulus R., Moughan J., Komaki R., Bradley J.E., Choy H., Albain K., Movsas B., Sause W.T., Curran W.J. Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma // *J. Thorac. Oncol.* 2012. Vol. 7 (4). P. 716–722.
58. Mackillop W.J., Bates J.H., O'Sullivan B., Withers H.R. The effect of delay in treatment on local control by radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996. Vol. 34 (1). P. 243–250.
59. Malaise E., Tubiana M. Growth of the cells of an experimental irradiated fibrosarcoma in the C3H mouse // *C R Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.* 1966. Vol. 263. P. 292–295.
60. Mauguen A., Le Pechoux C., Saunders M.I., Schild S.E., Turrisi A.T., Baumann M., Sause W.T., Ball D., Belani C.P., Bonner J.A., Zajusz A., Dahlberg S.E., Nankivell M., Mandrekar S.J., Paulus R., Behrendt K., Koch R., Bishop J.F., Dische S., Arriagada R., De Ruysscher D., Pignon J.P. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data metaanalysis // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (22). P. 2788–2797. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6677.
61. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T., Saijo N., Sunpaweravong P., Han B., Margono B., Ichinose Y., Nishiwaki Y., Ohe Y., Yang J.J., Chewaskulyong B., Jiang H., Duffield E.L., Watkins C.L., Armour A.A., Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361 (10). P. 947–957.
62. Myrdal G., Lambe M., Hillerdal G., Lamberg K., Agustsson Th., Stahle E. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer // *Thorax.* 2004. Vol. 59 (1). P.45–49.
63. O'Rourke N., Edwards R. Lung cancer treatment waiting times and tumour growth // *Clin. Oncol. (R Coll Radiol).* 2000. Vol. 12 (3). P. 141–144.
64. Perez C.A., Stanley K., Grundy G., Hanson W., Rubin P., Kramer S., Brady L.W., Marks J.E., Perez-Tamayo R., Brown G.S., Concannon J.P., Rotman M. Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung: report by the Radiation Therapy Oncology Group // *Cancer.* 1982. Vol. 50 (6). P. 1091–1099.
65. Pijs Johannesma M.C.G., De Ruysscher D., Lambin P., Rutten I., Vansteenkiste J.F. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. (1). CD004700.
66. Pirker R., Pereira J.R., Szczesna A., von Pawel J., Krzakowski M., Ramlau R., Wynnchenko I., Park K., Yu C.T., Ganul V., Roh J.K., Bajetta E., O'Byrne K., de Marinis F., Eberhardt W., Goddemeier T., Emig M., Gatzemeier U.; FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial // *Lancet.* 2009. Vol. 373 (9674). P. 1525–1531. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60569-9.
67. Reck M., von Pawel J., Zatloukal P., Ramlau R., Gorbounova V., Hirsh V., Leigh N., Mezger J., Archer V., Moore N., Manegold C.; BO17704 Study Group. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: Results from a randomised phase III trial (AVAiL) // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21 (9). P. 1804–1809. doi: 10.1093/annonc/mdq020.
68. Rigas J.R., Kelly K. Current treatment paradigms for locally advanced nonsmall cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* 2007. Vol. 2 (Suppl. 2). P. 77–85.
69. Robinson E., Mohilever J., Zidan J., Sapir D. Delay in diagnosis of cancer. Possible effects on the stage of disease and survival // *Cancer.* 1984. Vol. 54. P. 1454–1460.
70. 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., Queralt C., de Aguirre I., Ramirez J.L., Sanchez J.J., Molina M.A., Taron M., Paz-Ares L.; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13 (3). P. 239–246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
71. Rowell N.P., O'Rourke N.P. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. (4): CD002140.
72. Saunders M., Dische S., Barrett A., Harvey A., Griffiths G., Palmer M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee // *Radiation Oncol.* 1999. Vol. 52 (2). P. 137–148.
73. Sause W., Kolesar P., Taylor S. I., Johnson D., Livingston R., Komaki R., Emami B., Curran W. Jr., Byhardt R., Dar A.R., Turrisi A. 3rd. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group // *Chest.* 2000. Vol. 117 (2). P. 358–364.
74. Sause W.T., Scott C., Taylor S., Johnson D., Livingston R., Komaki R., Emami B., Curran W.J., Byhardt R.W., Turrisi A.T. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 1995. Vol. 87 (3). P. 198–205.
75. 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.
76. Sher D.J., Koshy M., Liptay M.J., Fidler M.J. Influence of conformal radiotherapy technique on survival after chemoradiotherapy for patients with stage III non-small cell lung cancer in the National Cancer Data Base // *Cancer.* 2014. Vol. 120 (13). P. 2060–2068. doi: 10.1002/cncr.28677.
77. Stewart F.A., Dorr W. Milestones in normal tissue radiation biology over the past 50 years: from clonogenic cell survival to cytokine networks and back to stem cell recovery // *Int. J. Radiat. Biol.* 2009. Vol. 85 (7). P. 574–586. doi: 10.1080/09553000902985136.
78. Strøm H.H., Bremnes R.M., Sundstrøm S.H., Helbekkmo N., Aasebø U. How Do Elderly Poor Prognosis Patients Tolerate Palliative Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Stage III? A Subset Analysis From a Clinical Phase III Trial // *Clin. Lung Cancer.* 2015. Vol. 16 (3). P. 183–192. doi: 10.1016/j.clcc.2014.08.005.
79. Szczepanski L., Trott K.R. Post-irradiation proliferation kinetics of a serially transplanted murine adenocarcinoma // *Br. J. Radiol.* 1975. Vol. 48 (567). P. 200–208.
80. Turrisi A.T., Kim K., Sause W. et al. Observations after 5 year follow-up of intergroup trial 0096: 4 cycles of cisplatin(p) etoposide (e)

and concurrent 45 Gy thoracic radiotherapy (TRT) given in daily (QD) or twice-daily fractions followed by 25 Gy PCI. survival differences and patterns of failure (Meeting abstract) // ASCO Ann. Meeting, 1998. Abstr. 1757.

81. Unkelbach J., Craft D., Salari E., Ramakrishnan J., Bortfeld T. The dependence of optimal fractionation schemes on the spatial dose distribution // Phys. Med. Biol. 2013. Vol. 58. P. 159–167. doi: 10.1088/0031-9155/58/1/159.

82. van Baardwijk A., Reymen B., Wanders S., Borger J., Ollers M., Dingemans A.M., Bootsma G., Geraedts W., Pitz C., Lunde R., Peters F., Lambin P., De Ruysscher D. Mature results of a phase II trial on individualised accelerated radiotherapy based on normal tissue constraints in concurrent chemo-radiation for stage III non-small cell lung cancer // Eur. J. Cancer. 2012. Vol. 48. P. 2339–2346. doi: 10.1016/j.ejca.2012.04.014.

83. van Baardwijk A., Wanders S., Boersma L., Borger J., Ollers M., Dingemans A.M., Bootsma G., Geraedts W., Pitz C., Lunde R., Lambin P., De Ruysscher D. Mature results of an individualized radiation dose prescription study based on normal tissue constraints in stages I to III non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28 (8). P. 1380–1386. doi: 10.1200/JCO.2009.24.7221.

84. Veldeman L., Madani I., Hulstaert F., De Meerleer G., Mareel M., De Neve W. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies // Lancet Oncol. 2008. Vol. 9. P. 367–375. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70098-6.

85. Vinod S.K., Wai E., Alexander C., Tyldesley S., Murray N. Stage III non-small-cell lung cancer: population-based patterns of treatment in British Columbia, Canada // J. Thorac. Oncol. 2012. Vol. 7 (7). P. 1155–1163. doi: 10.1097/JTO.0b013e31824fea07.

86. Visbal A.L., Leigh N.B., Feld R., Shepherd F.A. Adjuvant chemotherapy for early stage non-small cell lung cancer // Chest. 2005. Vol. 128. P. 2933–2943. doi: 10.1378/chest.128.4.2933.

87. Wang L., Correa C.R., Hayman A.J., Zhao L., Cease K., Brenner D., Arenberg D., Curtis J., Kalemkerian G.P., Kong F.M. Time to Treatment in Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009. Vol. 74. P. 790–795. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.039.

88. Willner J., Baier K., Caragiani E., Tschammler A., Flentje M. Dose, volume, and tumor control prediction in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2002. Vol. 52 (2). P. 382–389.

89. Winton T., Livingston R., Johnson D., Rigas J., Johnston M., Butts C., Cormier Y., Goss G., Inculter R., Vallieres E., Fry W., Bethune D., Ayoub J., Ding K., Seymour L., Graham B., Tsao M.S., Gandara D., Kesler K., Demmy T., Shepherd F.; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. P. 2589–2597.

90. Withers H. R., Taylor J.M., Maciejewski B. The hazard of accelerated tumour clonogen repopulation during radiotherapy // Acta Oncol. 1988. Vol. 27 (2). P. 131–146.

91. Yom S.S., Liao Z., Liu H.H., Tucker S.L., Hu C.S., Wei X., Wang X., Wang S., Mohan R., Cox J.D., Komaki R. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007. Vol. 68 (1). P. 94–102.

Поступила 17.12.15.
Принята в печать 10.02.16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соловьева Екатерина Петровна, аспирант кафедры диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии, Северный государственный медицинский университет; врач-онколог химиотерапевтического отделения, Архангельский клинический онкологический диспансер (г. Архангельск, Российская Федерация). E-mail: solovyeva_ek@mail.ru. SPIN-код: 8782-6836.

Вальков Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии, Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск, Российская Федерация). E-mail: m_valkov@mail.ru. SPIN-код: 8608-8239.

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

FACTORS OF TREATMENT EFFICIENCY OF INOPERABLE STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCER (REVIEW OF LITERATURE)

E.P. Solovyeva^{1,2}, M.Yu. Valkov^{1,2}

Arkhangelsk clinical Oncological Dispensary, Arkhangelsk¹

Northern State Medical University, Arkhangelsk²

51, Troitskiy per., 163000-Arkhangelsk, Russia, E-mail: solovyeva_ek@mail.ru²

Abstract

In this review, the latest data on factors influencing efficiency of the treatment of locally advanced inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) are analyzed. Concomitant chemoradiotherapy (CRT) is a current standard of treatment with the 5-year overall survival rate of 20–30 % and median survival time of 17–28 months. However, only a small proportion of patients (13–35 % by the data from population-based studies) can receive CRT. Radiotherapy is currently progressing towards new approaches, including IMRT and IGRT, showing promising results, however, these approaches are still experimental. Accelerated repopulation of clonogens is biological factor necessitating intensification of both RT and chemotherapy. For RT, accelerated hyperfractionation is an optimal way for that. There is some data evidencing negative role of delays in the radiation treatment to overall efficacy and even survival. Therefore, the optimal approach to the treatment of Stage III NSCLC seems to be early beginning of RT and short overall time for both RT and chemotherapy.

Key words: locally advanced non-operable non-small cell lung cancer III stage, radiotherapy, chemotherapy.

REFERENCES

- Valkov M.Yu., Zolotov A.G., Mardynsky Yu.S., Asakhin S.M., Kugryavtsev D.V., Akishin V.A. Hyperfractionated and accelerated radiotherapy in non-small cell lung cancer // *Problems of Oncology*. 2003. Vol. 49 (5). P. 647–651. [in Russian]
- Valkov M.Yu., Skripchak Yu.V., Solovyeva E.P., Valkov A.Yu., Asakhin S.M. Treatment methods and outcomes in locally-advanced stage III lung cancer // *Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii minzdrava Rossii*. 2014. № 3. P. 9. [in Russian]
- Davydov M., Gorbunova V., Loktionov K., Marenich A. Non-small cell lung cancer (Current approaches to the treatment) // *Physician*. 2007. № 1. P. 24–27. [in Russian]
- Dubinin K.N., Valkov M.Yu., Asakhin S.M., Mardynsky Yu.S., Zolotov A.G. Analysis of the results of using the technique of hyperfractionated accelerated radiotherapy for non-small cell lung cancer // *Jekologija cheloveka*. 2008. № 1. P. 17–21. [in Russian]
- Manegold K. Therapy for non-small cell lung cancer, the 2nd edition. Bremen – London – Boston: UNI-MED, 2013. [in Russian]
- Skripchak Yu.V., Kononova G.V., Asakhin S.M., Levit M.L., Pushkareva I.K., Valkov M.Yu. Radiation therapy for non-small cell lung cancer: evolution, current status, prospects // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2011. № 6. P. 74–82. [in Russian]
- Solovyeva E.P., Asakhin S.M., Valkov M.Yu. The role of delay in administering radiotherapy in chemoradiotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2015. № 4. P. 27–33. [in Russian]
- Solovyeva E.P., Asakhin S.M., Valkov M.Yu. Clinical significance of the delay in starting special treatment for patients with stage III inoperable non-small cell lung cancer: results of study and literature review // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 3. P. 11–18. [in Russian]
- Cancer care in Russia in 2012 / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2013. P. 20–95. [in Russian]
- Trakhtenberg A.Kh., Frank G.A., Kolobanov K.I., Stukalov M.A. Combined surgery for stage III non-small cell lung cancer // *Herald of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center*. 2003. Vol. 14 (1). P. 50–54. [in Russian]
- Alberg A.J., Brock M.W., Samet J.M. Epidemiology of lung cancer: looking to the future // *J. Clin. Oncol*. 2005. Vol. 23 (14). P. 3175–3185.
- Arduzzoni A., Boni L., Tiseo M., Fossella F.V., Schiller J.H., Paesmans M., Radosavljevic D., Paccagnella A., Zatloukal P., Mazzanti P., Bisset D., Rosell R.; CISCA (CISplatin versus CARboplatin). Meta-analysis Group. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis // *J. Natl. Cancer Inst*. 2007. Vol. 99 (11). P. 847–857.
- Aupérin A., Le Péchoux C., Pignon J.P., Koning C., Jeremic B., Clamon G., Einhorn L., Ball D., Trovo M.G., Groen H.J., Bonner J.A., Le Chevalier T., Arriagada R. Meta-Analysis of Cisplatin/carboplatin based Concomitant Chemotherapy in non-small cell Lung Cancer (MAC3-LC) Group. Concomitant radiochemotherapy based on platinum compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients // *Ann. Oncol*. 2006. Vol. 17 (3). P. 473–483.
- Aupérin A., Le Péchoux C., Rolland E., Curran W.J., Furuse K., Fournel P., Belderbos J., Clamon G., Ulutin H.C., Paulus R., Yamanaka T., Bozonnet M.C., Uitterhoeve A., Wang X., Stewart L., Arriagada R., Burdett S., Pignon J.P. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol*. 2010. Vol. 28 (13). P. 2181–2190. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2543.
- Baumann M., Herrmann T., Koch R., Matthiessen W., Appold S., Wahlers B., Kepka L., Marschke G., Felt D., Fietkau R., Budach V., Dunst J., Dziadziuszko R., Krause M., Zips D.; CHARTWEL-Bronchus studygroup. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Radiother. Oncol*. 2011. Vol. 100 (1). P. 76–85. doi: 10.1016/j.radonc.2011.06.031.
- Bedano P.M., Neubauer M., Ansari R., Govindan R., Einhorn L.H., Bruetman D., White A., Breen T., Juliar B., Hanna N. Phase III study of cisplatin (P) plus etoposide (E) with concurrent chest radiation (XRT) followed by docetaxel (D) vs. observation in patients (pts) with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): An interim toxicity analysis of consolidation therapy // *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)*. 2006. Vol. 24 (18S): 7043.
- Besse B., Adjei A., Baas P., Meldgaard P., Nicolson M., Paz-Ares L., Reck M., Smit E.F., Syrigos K., Stahl R., Felip E., Peters S., Panel Members. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease // *Ann. Oncol*. 2014. Vol. 25. P. 1475–1484. doi: 10.1093/annonc/mdu123.
- Bozcuk H., Martin C. Does treatment delay affect survival in non-small cell lung cancer? A retrospective analysis from a single UK centre // *Lung Cancer*. 2001. Vol. 34 (2). P. 243–252.
- Bradley J.D., Paulus R., Komaki R., Masters G., Blumenschein G., Schild S., Bogart J., Hu C., Forster K., Magliocco A., Kavadi V., Garces Y.L., Narayan S., Iyengar P., Robinson C., Wynn R.B., Koprowski C., Meng J., Beitler J., Gaur R., Curran W.Jr., Choy H. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617) // *Lancet Oncol*. 2015. Vol. 16 (2). P. 187–199. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71207-0.
- Butof R., Baumann M. Time in radiation oncology – keep it short! // *J. Radiother. Oncol*. 2013. Vol. 106 (3). P. 271–275. doi: 10.1016/j.radonc.2013.03.007.
- Chen J., Hong J., Zou X., Lv W., Guo F., Hong H., Zhang W. Association between absolute volumes of lung spared from low-dose irradiation and radiation-induced lung injury after intensity-modulated radiotherapy in lung cancer: a retrospective analysis // *J. Radiat. Res*. 2015. Vol. 56 (6). P. 883–888. doi: 10.1093/jrr/rtrv057.
- Christensen E.D., Harvald T., Jendresen M., Aggestrup S., Petersen G. The impact of delayed diagnosis of lung cancer on the stage at the time of operation // *Eur. J. Cardiothorac Surg*. 1997. Vol. 12 (6). P. 880–884.
- Colin P., Jovenin N., Ganem G., Duhamel J., Oster J., Guichard F., Cretin J., Terrioux P., Brechot J., Morere J. Effect of paclitaxel-carboplatin (PC) consolidation chemotherapy after weekly PC concurrent chemoradiotherapy (CCR) for patients with locally advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC): 3-year definitive results of the B001-phase III GERCOR study // *J. Clin. Oncol*. 2006. Vol. 24 (18S): 7112.
- Curran W.J.Jr., Paulus R., Langer C.J., Komaki R., Lee J.S., Hauser S., Movsas B., Wasserman T., Rosenthal S.A., Gore E., Machtay M., Sause W., Cox J.D. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 94 // *J. Natl. Cancer Inst*. 2011. Vol. 103 (19). P.1452–1460. doi: 10.1093/jnci/djr325.
- De Ruysscher D., Botterweck A., Dirx M., Pijls-Johannesma M., Wanders R., Hochstenbag M., Dingemans A.M.C., Bootsma G., Geraedts W., Simons J., Pitz C., Lambin P. Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study // *Ann. Oncol*. 2009. Vol. 20 (1). P. 98–102. doi: 10.1093/annonc/mdn559.
- De Ruysscher D., Faivre-Finn C., Nestle U., Hurkmans C.W., Le Péchoux C., Price A., Senan S. European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer // *J. Clin. Oncol*. 2010. Vol. 28 (36). P. 5301–5310. doi: 10.1200/JCO.2010.30.3271.
- De Ruysscher D., Vansteenkiste J. Chest radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: Facts, questions, prospects // *Radiother. Oncol*. 2000. Vol. 55 (1). P. 1–9.
- De Ruysscher D., Pijls-Johannesma M., Bentzen S.M., Minken A., Wanders R., Lutgens L., Hochstenbag M., Boersma L., Wouters B., Lammering G., Vansteenkiste J., Lambin P. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol*. 2006. Vol. 24 (7). P. 1057–1063.
- DeSantis C.E., Lin C.C., Mariotto A.B., Siegel R.L., Stein K.D., Kramer J.L., Alteri R., Robbins A.S., Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014 // *CA Cancer J. Clin*. 2014. Vol. 64 (4). P. 252–271. doi: 10.3322/caac.21235.
- Eberhardt W.E., De Ruysscher D., Weder W., Le Péchoux C., De Leyn P., Hoffmann H., Westeel V., Stahl R., Felip E., Peters S.; Panel Members. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer // *Ann. Oncol*. 2015. Vol. 26 (8). P. 1573–1588. doi: 10.1093/annonc/mdv187.
- El Sharouni S.Y., Kal H.B., Battermann J.J. Accelerated Regrowth of Non-Small-Cell Lung Tumours after Induction Chemotherapy // *Br. J. Cancer*. 2003. Vol. 89. P. 2184–2189.
- Etiz D., Marks L.B., Zhou S.M., Bentel G.C., Clough R., Hernando M.L., Lind P.A. Influence of tumor volume on survival in patients irradiated for non-small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2002. Vol. 53 (4). P. 835–846.
- Falk S.J., Girling D.J., White R.J., Hopwood P., Harvey A., Qian W., Stephens R.J., Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial // *BMJ*. 2002. Vol. 325 (7362). P. 465.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=lung.
- Galvin J.M., Ezzell G., Eisbruch A., Yu C., Butler B., Xiao Y., Rosen L., Rosenman J., Sharpe M., Xing L., Xia P., Lomax T., Low D.A., Palta J.; American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; American Association of Physicists in Medicine. Implementing IMRT in clinical prac-

tice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicians in Medicine // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. Vol. 58 (5). P. 1616–1634.

36. Gandara D.R., Chansky K., Albain K.S., Gaspar L.E., Lara P.N.Jr., Kelly K., Crowley J., Livingston R. Long-Term Survival with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Consolidation Docetaxel in Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Southwest Oncology Group Study (S9504) // *Clin. Lung Cancer.* 2006. Vol. 8 (2). P. 116–121.

37. Gaspar L.E. Results of RTOG 0617 Reconsidered // *The ASCO Post.* 2015. Vol. 6. URL: <http://www.ascopost.com/issues/april-10,-2015/results-of-rtog-0617-reconsidered.aspx>.

38. Geddes D.M. The natural history of lung cancer: a review based on rates of tumour growth // *Br. J. Dis. Chest.* 1979. Vol. 73 (1). P. 1–17.

39. Han J.Y., Park K., Kim S.W., Lee D.H., Kim H.Y., Kim H.T., Ahn M.J., Yun T., Ahn J.S., Suh C., Lee J.S., Yoon S.J., Han J.H., Lee J.W., Jo S.J., Lee J.S. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (10). P. 1122–1128. doi: 10.1200/JCO.2011.36.8456.

40. Hanna N., Neubauer M., Yiannoutsos C., McGarry R., Arseneau J., Ansari R., Reynolds C., Govindan R., Melnyk A., Fisher W., Richards D., Bruetman D., Anderson T., Chowhan N., Nattam S., Mantravadi P., Johnson C., Breen T., White A., Einhorn L.; Hoosier Oncology Group; *US Oncology*. Phase III trial of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (35). P. 5755–5760. doi: 10.1200/JCO.2008.17.7840.

41. Harris J.P., Murphy J.D., Hanlon A.I., Le Q.T., Loo B.W.Jr., Diehn M. A population based comparative effectiveness study of radiotherapy techniques in stage III non-small cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. Vol. 88. P. 872–884. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.010.

42. Hasegawa M., Sone S., Takashima S., Li F., Yang Z.G., Maruyama Y., Watanabe T. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening // *Br. J. Radiol.* 2000. Vol. 73 (876). P. 1252–1259.

43. Haslett K., Pöttgen C., Stuschke M., Faivre-Finn C. Hyperfractionated and accelerated radiotherapy in non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Dis.* 2014. Vol. 6 (4). P. 328–335. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.06.

44. Hatton M., Hill R., Morgan S., Wilson P., Atherton P., Dickson J., Murray K., Paul J. Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy – Escalated Dose (CHART-ED): A Phase I study // 2014 NCRI Cancer Conference. URL: <http://conference.ncri.org.uk/abstracts/2014/abstracts/B274.html>.

45. Hotta K., Matsuo K., Ueoka H., Kiura K., Tabata M., Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22 (19). P. 3852–3859.

46. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61 (2). P. 69–90. doi: 10.3322/caac.20107.

47. Jensen A.R., Mainz J., Overgaard J. Impact of delay on diagnosis and treatment of primary lung cancer // *Acta Oncol.* 2002. Vol. 41 (2). P. 147–152.

48. Jeremic B., Shibamoto Y., Acimovic L., Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited stage small-cell lung cancer: a randomized study // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15 (3). P. 893–900.

49. Jung H., Kruger H.J., Brammer I., Zywiets F., Beck-Bornholdt H.P. Cell population kinetics of the rhabdomyosarcoma R1H of the rat after single doses of Xrays // *Int. J. Radiat. Biol.* 1990. Vol. 57. P. 567–589.

50. Kim J.J., Tannock I.F. Repopulation of cancer cells during therapy: An important cause of treatment failure // *Nat. Rev. Cancer.* 2005. Vol. 5 (7). P. 516–525.

51. Koyi H., Hillerdal G., Branden E. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors // *Lung Cancer.* 2002. Vol. 35 (1). P. 53–57.

52. Le Chevalier T., Arriagada R., Quoix E., Ruffie P., Martin M., Tarayre M., Lacombe-Terrier M.J., Douillard J.Y., Laplanche A. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients // *J. Natl. Cancer Inst.* 1991. Vol. 83 (6). P. 417–423.

53. Liao Z.X., Komaki R.R., Thames Jr.H.D., Liu H.H., Tucker S.L., Mohan R., Martel M.K., Wei X., Yang K., Kim E.S., Blumenschein G., Hong W.K., Cox J.D. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced nonsmall-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76. P. 775–781. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.032.

54. Liberman M., Liberman D., Sampalis J.S., Mulder D.S. Delays to surgery in non-small-cell lung cancer // *Can. J. Surg.* 2006. Vol. 49 (1). P. 31–36.

55. Lievens Y., Nulens A., Gaber M.A., Defraene G., De Wever W., Stroobants S., Van den Heuvel F.; *Leuven Lung Cancer Group*. Intensity-modulated radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a dose-escalation planning study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 80 (1). P. 306–313. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.025.

56. Lim E., Baldwin D., Beckles M., Duffy J., Entwistle J., Faivre-Finn C., Kerr K., Macfie A., McGuigan J., Padley S., Popat S., Screaton N., Snee M., Waller D., Warburton C., Win T.; *British Thoracic Society; Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland*. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer // *Thorax.* 2010. Vol. 65 (Suppl. 3): iii1–27. doi: 10.1136/thx.2010.145938.

57. Machtay M., Paulus R., Moughan J., Komaki R., Bradley J.E., Choy H., Albain K., Movsas B., Sause W.T., Curran W.J. Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma // *J. Thorac. Oncol.* 2012. Vol. 7 (4). P. 716–722.

58. Mackillop W.J., Bates J.H., O'Sullivan B., Withers H.R. The effect of delay in treatment on local control by radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996. Vol. 34 (1). P. 243–250.

59. Malaise E., Tubiana M. Growth of the cells of an experimental irradiated fibrosarcoma in the C3H mouse // *C R Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.* 1966. Vol. 263. P. 292–295.

60. Mauguon A., Le Pechoux C., Saunders M.I., Schild S.E., Turrisi A.T., Baumann M., Sause W.T., Ball D., Belani C.P., Bonner J.A., Zajusz A., Dahlberg S.E., Nankivell M., Mandrekar S.J., Paulus R., Behrendt K., Koch R., Bishop J.F., Dische S., Arriagada R., De Ruyscher D., Pignon J.P. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data metaanalysis // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (22). P. 2788–2797. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6677.

61. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T., Saijo N., Sunpaweravong P., Han B., Margono B., Ichinose Y., Nishiwaki Y., Ohe Y., Yang J.J., Chewaskulyong B., Jiang H., Duffield E.L., Watkins C.L., Armour A.A., Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361 (10). P. 947–957.

62. Myrdal G., Lambe M., Hillerdal G., Lamberg K., Agustsson Th., Stahle E. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer // *Thorax.* 2004. Vol. 59 (1). P. 45–49.

63. O'Rourke N., Edwards R. Lung cancer treatment waiting times and tumour growth // *Clin. Oncol. (R Coll Radiol).* 2000. Vol. 12 (3). P. 141–144.

64. Perez C.A., Stanley K., Grundy G., Hanson W., Rubin P., Kramer S., Brady L.W., Marks J.E., Perez-Tamayo R., Brown G.S., Concannon J.P., Rotman M. Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung: report by the Radiation Therapy Oncology Group // *Cancer.* 1982. Vol. 50 (6). P. 1091–1099.

65. Pijs Johannesma M.C.G., De Ruyscher D., Lambin P., Rutten I., Vansteenkiste J.F. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. (1). CD004700.

66. Pirker R., Pereira J.R., Szczesna A., von Pawel J., Krzakowski M., Ramlau R., Vynnychenko I., Park K., Yu C.T., Gamul V., Roh J.K., Bajetta E., O'Byrne K., de Marinis F., Eberhardt W., Goddemeier T., Emig M., Gatzemeier U.; *FLEX Study Team*. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial // *Lancet.* 2009. Vol. 373 (9674). P. 1525–1531. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60569-9.

67. Reck M., von Pawel J., Zatloukal P., Ramlau R., Gorbounova V., Hirsh V., Leigh N., Mezger J., Archer V., Moore N., Manegold C.; *BO17704 Study Group*. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: Results from a randomised phase III trial (AVAiL) // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21 (9). P. 1804–1809. doi: 10.1093/annonc/mdq020.

68. Rigas J.R., Kelly K. Current treatment paradigms for locally advanced nonsmall cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* 2007. Vol. 2 (Suppl. 2). P. 77–85.

69. Robinson E., Mohilever J., Zidan J., Sapir D. Delay in diagnosis of cancer. Possible effects on the stage of disease and survival // *Cancer.* 1984. Vol. 54. P. 1454–1460.

70. 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., Queralt C., de Aguirre I., Ramirez J.L., Sanchez J.J., Molina M.A., Taron M., Paz-Ares L.; *Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia*

Toracica. 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 (3). P. 239–246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.

71. Rowell N.P., O'Rourke N.P. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. (4): CD002140.

72. Saunders M., Dische S., Barrett A., Harvey A., Griffiths G., Palmer M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee // *Radiother. Oncol.* 1999. Vol. 52 (2). P. 137–148.

73. Sause W., Kolesar P., Taylor S.I., Johnson D., Livingston R., Komaki R., Emami B., Curran W. Jr., Byhardt R., Dar A.R., Turrisi A. 3rd. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group // *Chest.* 2000. Vol. 117 (2). P. 358–364.

74. Sause W.T., Scott C., Taylor S., Johnson D., Livingston R., Komaki R., Emami B., Curran W.J., Byhardt R.W., Turrisi A.T. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer // *J. Natl. Cancer. Inst.* 1995. Vol. 87 (3). P. 198–205.

75. 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.

76. Sher D.J., Koshy M., Liptay M.J., Fidler M.J. Influence of conformal radiotherapy technique on survival after chemoradiotherapy for patients with stage III non-small cell lung cancer in the National Cancer Data Base // *Cancer.* 2014. Vol. 120 (13). P. 2060–2068. doi: 10.1002/cncr.28677.

77. Stewart F.A., Dorr W. Milestones in normal tissue radiation biology over the past 50 years: from clonogenic cell survival to cytokine networks and back to stem cell recovery // *Int. J. Radiat. Biol.* 2009. Vol. 85 (7). P. 574–586. doi: 10.1080/09553000902985136.

78. Strom H.H., Bremnes R.M., Sundstrom S.H., Helbekmo N., Aasebo U. How Do Elderly Poor Prognosis Patients Tolerate Palliative Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Stage III? A Subset Analysis From a Clinical Phase III Trial // *Clin. Lung Cancer.* 2015. Vol. 16 (3). P. 183–192. doi: 10.1016/j.clcc.2014.08.005.

79. Szczepanski L., Trott K.R. Post-irradiation proliferation kinetics of a serially transplanted murine adenocarcinoma // *Br. J. Radiol.* 1975. Vol. 48 (567). P. 200–208.

80. Turrisi A.T., Kim K., Sause W. et al. Observations after 5 year follow-up of intergroup trial 0096: 4 cycles of cisplatin(p) etoposide (e) and concurrent 45 Gy thoracic radiotherapy (TRT) given in daily (QD) or twice-daily fractions followed by 25 Gy PCI. survival differences and patterns of failure (Meeting abstract) // *ASCO Ann. Meeting*, 1998. Abstr. 1757.

81. Unkelbach J., Craft D., Salari E., Ramakrishnan J., Bortfeld T. The dependence of optimal fractionation schemes on the spatial dose distribution // *Phys. Med. Biol.* 2013. Vol. 58. P. 159–167. doi: 10.1088/0031-9155/58/1/159.

82. van Baardwijk A., Reymen B., Wanders S., Borger J., Ollers M., Dingemans A.M., Bootsma G., Geraedts W., Pitz C., Lunde R., Peters F., Lambin P., De Ruysscher D. Mature results of a phase II trial on individualised accelerated radiotherapy based on normal tissue constraints in concurrent chemo-radiation for stage III non-small cell lung cancer // *Eur. J. Cancer.* 2012. Vol. 48. P. 2339–2346. doi: 10.1016/j.ejca.2012.04.014.

83. van Baardwijk A., Wanders S., Boersma L., Borger J., Ollers M., Dingemans A.M., Bootsma G., Geraedts W., Pitz C., Lunde R., Lambin P., De Ruysscher D. Mature results of an individualized radiation dose prescription study based on normal tissue constraints in stages I to III non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (8). P. 1380–1386. doi: 10.1200/JCO.2009.24.7221.

84. Veldeman L., Madani I., Hulstaert F., De Meerleer G., Mareel M., De Neve W. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies // *Lancet Oncol.* 2008. Vol. 9. P. 367–375. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70098-6.

85. Vinod S.K., Wai E., Alexander C., Tyldesley S., Murray N. Stage III non-small-cell lung cancer: population-based patterns of treatment in British Columbia, Canada // *J. Thorac. Oncol.* 2012. Vol. 7 (7). P. 1155–1163. doi: 10.1097/JTO.0b013e31824fea07.

86. Visbal A.L., Leigh N.B., Feld R., Shepherd F.A. Adjuvant chemotherapy for early stage non-small cell lung cancer // *Chest.* 2005. Vol. 128. P. 2933–2943. doi: 10.1378/chest.128.4.2933.

87. Wang L., Correa C.R., Hayman A.J., Zhao L., Cease K., Brenner D., Arenberg D., Curtis J., Kalemkerian G.P., Kong F.M. Time to Treatment in Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 74. P. 790–795. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.039.

88. Willner J., Baier K., Caragiani E., Tschammler A., Flentje M. Dose, volume, and tumor control prediction in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. Vol. 52 (2). P. 382–389.

89. Winton T., Livingston R., Johnson D., Rigas J., Johnston M., Butts C., Cormier Y., Goss G., Inculter R., Vallieres E., Fry W., Bethune D., Ayoub J., Ding K., Seymour L., Graham B., Tsao M.S., Gandara D., Kesler K., Demmy T., Shepherd F.; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 2589–2597.

90. Withers H. R., Taylor J.M., Maciejewski B. The hazard of accelerated tumour clonogen repopulation during radiotherapy // *Acta Oncol.* 1988. Vol. 27 (2). P. 131–146.

91. Yom S.S., Liao Z., Liu H.H., Tucker S.L., Hu C.S., Wei X., Wang X., Wang S., Mohan R., Cox J.D., Komaki R. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 68 (1). P. 94–102.

Received 17.12.15.
Accepted 10.02.16.

ABOUT THE AUTHORS

Solovyeva Ekaterina P., Postgraduate, Department of Diagnostics, Radiotherapy and Clinical Oncology, Northern State Medical University; Psysician, Department of Chemotherapy, Arkhangelsk clinical Oncological Dispensary (Arkhangelsk, Russia). E-mail: solovyeva_ek@mail.ru. SPIN-код: 8782-6836.

Valkov Mikhail Yu., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Diagnostics, Radiotherapy and Clinical Oncology, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia). E-mail: m_valkov@mail.ru. SPIN-код: 8608-8239.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВНОГО НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОРТАНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.А. Рожнов, В.Г. Андреев, К.Б. Гордон, И.А. Гулидов, Э.Д. Акки

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
249036, ул. Королева, 4, Калужская область, г. Обнинск, e-mail: vit@mrrc.obninsk.ru

Аннотация

В обзоре литературы представлены данные о современных методах лечения неоперабельного рецидивного плоскоклеточного рака гортани. Рассматриваются вопросы применения лучевой и лекарственной терапии.

Ключевые слова: неоперабельный рак гортани, рецидив, паллиативное лечение, лучевая терапия, химиотерапия.

Рак органов головы и шеи составляет 5 % от всей опухолевой патологии в мире [42]. Более чем в 95 % наблюдений при раке головы и шеи выявляется плоскоклеточная форма рака гортани (РГ). В России среди злокачественных опухолей верхних дыхательных путей новообразования гортани встречаются наиболее часто, примерно в 60 % случаев, и в последние годы отмечается тенденция к неуклонному росту числа таких больных [6, 8].

Показатель летальности на первом году от момента установления диагноза при РГ составляет 32,7 %. Достижения современной онкологии позволили добиться значительных успехов в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи [1, 9, 15, 52]. Однако основной причиной неудач после комбинированного и самостоятельного лечения и, как следствие, смерти больных плоскоклеточным раком головы и шеи является развитие локорегионарных рецидивов [22, 30, 52, 55, 81], которые регистрируются на протяжении первых двух лет наблюдений после завершения полного комплекса радикального лечения [11, 64].

После радикального лечения только 6,5–10 % рецидивных опухолей гортани могут быть классифицированы как I–II стадии, в остальных случаях выявляются III–IV стадии заболевания [80]. В связи с этим лечение рецидивного рака головы и шеи представляет большую проблему, что, прежде всего, связано с выбором методик предшествующего лечения. В большинстве случаев лечение первичного рака гортани начинается с лучевой, химиолучевой терапии или операции, поэтому при возникновении рецидива чувствительность опухоли к проводимому лечению значительно снижается за счет послеоперационного или постлучевого

фиброза мягких тканей шеи, которые приводят к ухудшению кровообращения и перитуморальной ишемии, что, соответственно, понижает чувствительность клеток опухоли к проводимому лечению [4, 25, 71, 72]. Многие исследователи считают, что даже радикальные хирургические вмешательства по поводу рецидива, когда в краях резекции нет опухолевых клеток, не в состоянии гарантировать предупреждение повторного рецидивирования [54, 60].

При рецидиве РГ выбор методов лечения достаточно ограничен. Хирургическое лечение местного рецидива или регионарного метастаза, дающее шанс на длительную выживаемость, после предшествующего радикального лечения может быть осуществлено не более чем у 30 % пациентов. У больных с неоперабельными рецидивными опухолями прогноз крайне неблагоприятный, средняя продолжительность жизни обычно не превышает 3–6 мес [14]. Пожалуй, единственным поводом для оптимизма у этой категории больных является редкость отдаленного метастазирования – 2–20 %. Поэтому вплоть до момента появления отдаленных метастазов целесообразно применение любых средств, направленных на сохранение локорегионарного контроля, срыв механизмов которого считается главной причиной смерти больных с новообразованиями головы и шеи.

В литературе подавляющее большинство исследователей объединяют рецидивный неоперабельный рак гортани с рецидивными опухолями всех отделов верхних дыхательно-пищеводных путей на основе морфологической структуры опухоли – плоскоклеточный рак. Паллиативное лечение рецидивного плоскоклеточного рака головы и

шеи можно разделить на несколько направлений: симптоматическое лечение, паллиативная химиотерапия (ХТ), паллиативная лучевая терапия (ЛТ), комбинации различных методов лечения.

Под симптоматическим лечением, как правило, понимается адекватное обезбоживание, коррекция всех нарушенных систем и функций организма, при необходимости наложение гастростомы и/или трахеостомы, психологическая помощь. При разработке методов симптоматического лечения у больных с опухолями головы и шеи Н.Х. Шацкая и др. [14] добились улучшения общего состояния пациентов с 30–60 до 50–80 баллов по шкале Карновского, только в 12,5 % случаев эффекта не достигнуто. Средняя продолжительность жизни при позитивной реакции на лечение составила 3,4 мес, при негативной – 1,2 мес. В ретроспективном анализе X. Leon et al. [50] у 150 пациентов, которые получали различные виды симптоматического лечения, средняя медиана жизни также равнялась 3,4 мес.

Самостоятельная химиотерапия традиционно считается стандартным лечением рецидива ранее облученного плоскоклеточного рака головы и шеи. В рандомизированном исследовании С. Jacobs et al. [43] у 249 пациентов с рецидивным плоскоклеточным раком головы и шеи проводили паллиативную химиотерапию по трем схемам. Первая группа больных получала цисплатин в дозе 100 мг/м² каждые 3 нед, вторая группа – 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м² в течение 4 дней каждые 3 нед, в третьей группе пациентов эти препараты вводились одновременно в аналогичных дозировках. Регрессия опухоли чаще наблюдалась при комбинации препаратов – у 32 % больных. При монотерапии цисплатином регрессия опухоли наблюдалась в 17 %, 5-фторурацилом – в 13 %. Среднее время до прогрессирования – 2,5 мес. Однако статистически значимых различий между группами не отмечалось, средняя продолжительность жизни для каждой группы составила 5,7 мес. Авторы делают выводы, что, несмотря на то, что ответ опухоли был выше при комбинации цисплатина и 5-фторурацила, полихимиотерапия не увеличивает выживаемость больных.

В последнее десятилетие появился ряд новых противоопухолевых препаратов, относящихся к группе таксанов – паклитаксел, доцетаксел, таксотер. Ряд исследований показал более высокую эффективность их использования, особенно в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом [29, 30, 34, 37, 40, 53, 57, 59, 62, 69, 70]. В рандомизированном исследовании, сравнивающем комбинацию цисплатина с фторурацилом и цисплатина с паклитакселом, выявлено, что уровень объективных ответов при использовании таксанов достигает 40 %, однако медиана выживаемости остается на уровне 6–9 мес и значимых отличий по сравнению с контролем не наблюдалось [36].

В последние годы появилось новое направление в лечении плоскоклеточного рака – таргетная терапия, когда действие препаратов направлено против рецепторов эпидермального фактора роста опухоли [3, 27, 35, 72]. Проведено несколько крупных международных рандомизированных исследований по оценке эффективности таргетной терапии цетуксимабом при больных с рецидивным и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи [17, 21, 23, 39, 73, 79]. Основные достижения при добавлении цетуксимаба к полихимиотерапии с использованием цисплатина и 5-фторурацила в качестве первой линии были продемонстрированы в недавно завершеном Европейском исследовании III фазы (EXTREME): цетуксимаб (Erbix). Лечение получили 442 пациента с рецидивным и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи. Медиана выживаемости была значительно больше у больных, получавших цетуксимаб в сочетании с полихимиотерапией, по сравнению группой, где использовалась только полихимиотерапия, – 10,1 мес против 7,4 мес. Добавление цетуксимаба к стандартной схеме полихимиотерапии обеспечило увеличение выживаемости больных без прогрессирования болезни почти в 2 раза – 5,6 мес против 3,3 мес. Анализ безопасности показал, что добавление цетуксимаба не увеличивало количества побочных эффектов, свойственных стандартной полихимиотерапии [23, 28, 76].

Наиболее эффективные схемы полихимиотерапии рецидивного плоскоклеточного рака органов головы и шеи включают цисплатин. Токсичность этого препарата ограничивает возможность его применения. В этой связи в литературе встречаются исследования, посвященные изучению эффективности низкодозной полихимиотерапии. В исследование Н. Nishino et al. [59] включены пациенты старшей возрастной группы, которые получали низкие дозы химиопрепаратов по поводу рецидивного плоскоклеточного рака головы и шеи по схеме 5 мг цисплатина с 1-го по 5-й день с тегафуром и урацилом по 600 мг с 1-го по 7-й день. Проводилось 5 циклов химиотерапии, ежемесячно. Размер опухоли при этом не уменьшался, но и прогрессирования не наблюдалось. Стабилизация опухоли наблюдалась в течение 30 нед. В 2000 г. А. Kaweckі et al. [45] были пролечены 53 пациента с рецидивами или метастазами рака гортани с использованием химиотерапии на базе метотрексата. Протокол химиотерапии состоял из метотрексата, винбластина, 5-фторурацила, блеомицина, циклофосфамида и стероидов, использовавшихся каждые 2 нед. Провести данное лечение можно было у всех больных. Частичная регрессия опухоли наблюдалась в 30 % случаев. Улучшение качества жизни – у 66 % больных. Авторы делают вывод, что данная схема низкодозной химиотерапии является эффективной альтернативой стандартному паллиативному лечению пациентов с рецидивами и метастазами рака гортани.

При исследовании эффективности паллиативной химиотерапии выявлена меньшая чувствительность рецидивной опухоли по сравнению с первичной. Регрессия рецидивной опухоли при ХТ наблюдается в 10–40 % случаев и практически не влияет на продолжительность жизни, средняя выживаемость составляет 5–9 мес [29, 34].

Низкая эффективность системной ХТ по поводу местнорегионарных рецидивов рака головы и шеи общепризнанна. Считается, что предшествующее лечение за счет развития послеоперационного и постлучевого фиброза мягких тканей шеи уменьшает вероятность контакта цитостатика с зонами опухолевого роста, а сопутствующая перитуморальной ишемии интратуморальная гипоксия (срыв кислородного режима на тканевом уровне) понижает чувствительность клеток опухоли к цитостатикам [33]. Следует отметить, что в создании принципиально новых, высокоактивных антибластических препаратов существенных успехов пока не достигнуто. Многие исследователи связывают улучшение результатов ХТ с совершенствованием методов введения цитостатиков [16]. В частности, с целью максимального снижения токсичности и увеличения противоопухолевого действия было предложено внутрисосудистое введение химиопрепаратов [74]. Предпосылкой для высокой адсорбции химиопрепаратов регионарными тканями является медленный ток крови в капиллярной системе в условиях высокой концентрации вводимого цитостатика. Введение химиопрепаратов в регионарную артерию позволяет в 3–4 раза повысить их концентрацию в зоне опухоли. Целесообразность использования внутриартериальной химиотерапии в лечении опухолей органов головы и шеи при различной локализации первичного очага подтверждена работами ряда авторов [4, 10, 18].

В 2002 г. B.L. Wenig et al. [82] провели исследование, основанное на результатах лечения 178 пациентов с распространенным первичным и рецидивным плоскоклеточным раком головы и шеи. У 119 больных проводилась внутриопухолевая химиотерапия путем интратуморального введения геля с цисплатином, потенцированным эпинефрином, 59 пациентам вводилось плацебо. В результате у 35 (29 %) пациентов достигнуты объективные ответы опухоли на лечение, в том числе в 23 (19 %) случаях полная регрессия опухоли, против 1 (2 %) наблюдения в группе контроля.

Имеются данные об эффективности локальной гипертермии в лечении рецидивного плоскоклеточного рака головы и шеи в сочетании с различными методами противоопухолевого воздействия [13]. Так, А.Г. Кисличко и др. [7] применяли локальную гипертермию с длительной внутриартериальной химиотерапией (метотрексат, блеомицетин и платидиам) при лечении рецидивного и нерезектабельного рака орофарингеальной зоны. Локальную гипертермию осуществляли на аппарате «Яхта 3»

с температурой в зоне нагревания 43°C в течение 60 мин. При внутриартериальном введении цитостатиков, по сравнению с внутривенным, отмечено существенное улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения: полная регрессия опухоли наблюдалась у 32,3 % больных, однолетняя выживаемость составила 48,4 и 13 % соответственно.

В исследовании Г.В. Голдобенко и др. [3] проведено сравнение лечения рецидивных неоперабельных регионарных метастазов с использованием повторного курса лучевой и термолучевой терапии. Полная регрессия опухоли была выявлена у 12 % и 57 % больных соответственно. При термолучевой терапии 3-летняя выживаемость составила 40 %, при ЛТ – 7 %. Однако у пациентов с метастазами в зоне полей ранее проведенного облучения суммарная очаговая доза была ограничена 44,5 Гр, что было связано с опасностью возникновения постлучевых повреждений. Результаты лечения у этих больных оказались неудовлетворительными, все пациенты умерли в течение 2 лет после облучения от прогрессирования заболевания.

Большое количество публикаций о применении лучевой терапии при рецидивном плоскоклеточном раке органов головы и шеи посвящено использованию ЛТ при циторедуктивных операциях у пациентов с пограничными операбельными опухолями [56]. Электронную интраоперационную терапию (ИОЛТ) для пограничного операбельного рецидива опухолей головы и шеи, образовавшегося на уже облученном участке, впервые применил W. Rate et al. в 1991 г. [66]. В исследование включено 47 больных. Интраоперационное облучение проводили при наличии микро- и макроскопических участков опухоли, оставшихся после удаления основной массы рецидивной опухоли. Применялось однократное облучение электронами 4–7 МэВ, в дозе 15–25 Гр, полем диаметром 5–9 см. Двухлетняя выживаемость составила 61,8 %.

В ретроспективном обзоре S. Nag et al. [58] рассмотрели результаты применения хирургического лечения с ИОЛТ у 38 пациентов с пограничным операбельным рецидивом опухоли головы и шеи на ранее облученных участках. Интраоперационное облучение проводили электронами 6–12 МэВ в дозе 10–25 Гр. Средний период наблюдения составил 30 мес. Одно- и двухлетняя стабилизации опухолевого процесса составила 11 и 4 %, одно- и двухлетняя выживаемость – 19 и 13 % соответственно. Тяжелые осложнения (расхождение краев послеоперационной раны, глоточный свищ, кровотечение из сонной артерии) наблюдались в 16 % случаев. Значительная разница в длительности стабилизации и выживаемости у больных с одинаковым методом лечения и видами хирургических вмешательств наблюдается и у других исследователей. Это может быть связано с различным общим состоянием больных, состоянием тканей в области

операционной раны и дозой предшествующей лучевой терапии.

В отечественной литературе также встречаются исследования, посвященные оценке эффективности ИОЛТ при лечении рецидивного рака верхних дыхательно-пищепроводных путей [5]. В 2008 г. А.В. Черниченко и др. [12] установили, что использование ИОЛТ позволяет расширить показания к противоопухолевому лечению этой тяжелой категории больных, не подлежащих радикальному лечению с использованием традиционных методик, и добиться значительных результатов. Исследования зарубежных авторов также подтверждают данный вывод [65].

Другим методом лучевого лечения у пациентов с пограничными операбельными рецидивными опухолями головы и шеи является внутритканевая брахитерапия. Количество исследований с использованием внутритканевых микроисточников достаточно велико. Однако оценка эффективности брахитерапии существенно различается у разных авторов, двухлетняя выживаемость колеблется от 25 до 60 % [20, 38, 48, 51].

В 1996 г. P.G. Cornes et al. [31] сообщали об обнадеживающих результатах у 39 больных рецидивными опухолями головы и шеи, которым проводилась циторедуктивная операция с облучением ^{192}Ir . При этом из-за выраженного лучевого фиброза иссекался участок ранее облученной кожи и проводилась пластика дефекта кожным лоскутом. Через 5 дней после операции устанавливались катетеры с ^{192}Ir . Средняя доза повторного облучения составляла 49,5 Гр. В итоге суммарная доза составила 103 Гр (85–127 Гр). Однолетняя выживаемость равнялась 63 %, 2-летняя – 38 %. Следует отметить, что у 46 % больных развились тяжелые постлучевые изменения.

М.А. Bollet et al. [20] оценили эффективность внутритканевой брахитерапии как в самостоятельном варианте ($n=72$), так и в комбинации с дистанционной лучевой терапией ($n=12$) при неоперабельных регионарных рецидивных метастазах, из которых 90 % находились в ранее облученных областях шеи. Преобладающее большинство больных имели поражение лимфоузлов, соответствующее N_{2-3} , со средним размером 4,5–3,8 см. Для внутритканевого облучения использовали ^{192}Ir с низкой мощностью дозы. При брахитерапии облучение проводили до достижения средней дозы в мишени 56,5 Гр (диапазон 30–112 Гр). При комбинированном лечении облучение ^{192}Ir проводили до 38 Гр (диапазон 23,6–50 Гр). Одногодичные локальный контроль на шее и общая выживаемость составили 49 и 33 %, трехлетние – 31 и 13 %, пятилетние – 0 и 1 % соответственно. Значительные постлучевые изменения выявлены у 35 % больных, которые в 7 % случаев носили фатальный характер.

Из-за высокого риска развития поздних лучевых повреждений многие исследователи ограничили

применение повторного облучения использованием интерстициальной или внутритканевой брахитерапии. Хотя брахитерапия является эффективным методом лечения, основная часть рецидивов имеют достаточно большие размеры, неправильную форму и расположены в зонах, которые не всегда чувствительны к подобному воздействию из-за предшествующего лечения. Более того, процедура брахитерапии сопровождается проведением наркоза. Поэтому при клинических исследованиях, проводимых в одном центре и многоцентровых исследованиях, ученые в последнее время сконцентрировали внимание на применении повторного дистанционного облучения (в комбинации или без химиотерапии) [44, 68, 83].

Одной из первых работ, посвященных использованию самостоятельного повторного дистанционного облучения рецидивного рака гортани, является статья S.J. Wong et al. [83]. В исследование было включено 20 больных рецидивным РГ I и II стадии, которым проводилось повторное облучение в непрерывном режиме до СОД 60–70 Гр. Безрецидивная и общая 5-летняя выживаемость составили 60 и 93 % соответственно. Большинство больных имели нормально функционирующую гортань. В 2001 г. L.A. Dawson et al. [32] оценили эффективность повторного дистанционного облучения у 40 пациентов с неоперабельным рецидивным плоскоклеточным раком головы и шеи. Облучение проводилось с использованием конформной ЛТ, позволяющей существенно снизить лучевую нагрузку на нормальные ткани. Средняя доза повторного облучения составила 60 Гр, средняя кумулятивная доза – 121 Гр. Средняя продолжительность жизни составила 12,5 мес, 1- и 2-летняя выживаемость – 51,1 и 32,6 % соответственно. Без признаков рецидива в период всего исследования (в среднем – 49,9 мес) живы 7 (18 %) пациентов. В 7 (18 %) случаях наблюдались осложнения, связанные с лучевой терапией.

Самостоятельное повторное облучение методом дистанционной лучевой терапии применяли во многих учреждениях. При этом частота локального контроля варьировала от 25 до 60 %, общая выживаемость – от 15 до 93 % [46, 64, 68]. Многие факторы могли повлиять на различие в опубликованных результатах, например, подбор больных, морфологический тип рецидивной опухоли, локализация опухоли. Кроме того, различные радиотерапевтические методики, использованные для повторного облучения, также могут влиять на результаты.

В последние годы нарастает интерес к сочетанию химиотерапии с повторным облучением больных как с операбельным, так и с неоперабельным рецидивом опухоли головы и шеи. Группа радиологов-онкологов (RTOG) провела 2-ю фазу рандомизированного клинического исследования, в котором для лечения неоперабельного рецидива

плоскоклеточного рака головы и шеи использовали прерывистый курс повторного облучения, СОД 60 Гр и сочетанную химиотерапию (5-фторурацил и гидроксимочевина) [22]. Была достигнута двухлетняя выживаемость, равная 16,9 %, при среднем периоде наблюдения 22,7 мес. Другие исследователи также использовали прерывистый курс повторного облучения и химиотерапию таксолом и цисплатином. По их данным, средний период наблюдения составил 23,6 мес, односторонняя безрецидивная выживаемость – 35 %, показатели 1- и 2-летней общей выживаемости – 50,2 и 25,9 % соответственно [41]. Результаты этих исследований подтвердили важность такого дополнительного местного воздействия, как повторное облучение, для повышения показателей выживаемости.

R.K. Chin et al. [24] оценили эффективность повторного химиолучевого лечения у больных с рецидивным плоскоклеточным раком головы и шеи различной локализации: носоглотки, полости носа, ротоглотки, полости рта, основания черепа. В среднем доза первичного облучения равнялась 62,4 Гр. Химиотерапия проводилась с использованием различных препаратов: цисплатина, гефитиниба, таксола, цетуксимаба. Средняя суммарная доза повторной ЛТ составила 54 Гр (30–66 Гр). Двухлетний локальный контроль и общая выживаемость составили 35 и 51 % соответственно. Острые лучевые реакции III–IV степени отмечены в 22 % случаев. Отдаленные постлучевые изменения III и IV степени, включая остеорадионекроз, аспирационную пневмонию и сепсис, наблюдались у 4 больных.

В исследовании K.S. Choe et al. [26] 166 пациентов первично получали ЛТ, впоследствии у них развился рецидив или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи. Больным проводилось повторное химиолучевое лечение, использовались фторурацил, гидроксимочевина, гемцитабин, паклитаксел, бевацизумаб. Доза первичного облучения равнялась 75 Гр, повторного облучения – 60–66 Гр, общая доза лучевой терапии составила 131 Гр. Применялось фракционирование дозы по 2 Гр и 1,5 Гр 5 раз в неделю. Средний период наблюдения составил 52 мес. Средняя продолжительность жизни и время до прогрессирования равнялись 10,3 и 6,5 мес соответственно, трехлетняя выживаемость – 19 %. Химиотерапия с повторным облучением сопровождалась токсичностью, включая 18 летальных случаев в процессе лечения.

Любое повторное облучение дозами, достаточными для уничтожения рецидивных опухолей после предшествующей лечебной дозы лучевой терапии, связано с повышенным риском возникновения острых и поздних лучевых реакций. Однако, по многим сообщениям, после самостоятельного повторного облучения частота осложнений, угрожающих жизни, невысока. Это может быть связано как с чрезвычайно осторожным подходом при про-

ведении повторного облучения рецидива опухоли, так и с достаточно низкой выживаемостью в этой когорте больных [47, 63, 77].

В большинстве исследований оценивался объем повторно облучаемой опухоли [68]. Все авторы приходят к общему мнению, что объем облучения должен включать участки высокого риска обнаружения микроскопических остатков опухоли, то есть объем мишени должен охватывать площадь на 1–2 см больше, чем граница клинически определяемой опухоли. Контралатеральное повторное облучение в профилактических целях никогда не должно проводиться при изолированном одностороннем поражении. По данным Y. Ohizumi et al. [61], использование больших полей при повторном облучении шеи приводит к более высокому риску развития осложнений по сравнению с повторным облучением только первичного очага – 20 % против 3 %. Стеноз и тромбоэмболия сонной артерии, проявляющиеся как преходящие ишемические приступы, или разрыв сонной артерии являются поздними потенциальными осложнениями ЛТ, их риск возрастает при повторном облучении. Частота тяжелых поздних местных лучевых повреждений (остеорадионекроз, некроз мягких тканей, отек гортани, язвы, стриктуры, стеноз пищевода и дисфункция глотки) варьирует от 8 до 40 %. Кумулятивные дозы выше 120 Гр, большие объемы повторного облучения, а также применение сочетанного лечения (химиотерапия и повторное облучение) приводят к более высокой частоте возникновения осложнений.

В настоящее время определяются три основных направления повышения эффективности ЛТ: пространственно-временная оптимизация лучевой терапии, развитие технических средств, управление радиочувствительностью с помощью радиомодифицирующих агентов. В результате развития первых двух направлений появились исследования, посвященные эффективности повторного лучевого лечения с модуляцией интенсивности пучка неоперабельного рецидивного рака гортани [19, 75], а также стереотаксической радиохирургии [67].

Большим преимуществом лучевой терапии с модуляцией интенсивности пучка перед конвенциональными методами при повторном облучении является возможность облучения всей мишени и защита здоровых тканей, окружающих опухоль, таких как позвоночник и спинной мозг. N. Lee et al. [49] представили ретроспективный анализ результатов повторного облучения 105 больных с рецидивом плоскоклеточного рака головы и шеи. Опухоли локализовались на шее, в носоглотке, ротоглотке, околоносовых пазухах, полости рта, гортани, гортаноглотке и околоушной слюнной железе. Средняя доза после первого курса облучения – 62 Гр. Наряду с повторным облучением 75 больных получали химиотерапию. Средняя доза повторного облучения составила 59,4 Гр. Для по-

вторного облучения 74 (70 %) больным проводили лучевую терапию с модулируемой интенсивностью пучка. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 37 %, общая – 42 %. Безрецидивная выживаемость была выше у больных, которых облучали методом модуляции интенсивности пучка по сравнению с группой пациентов, получавших стандартную ЛТ, – 52 и 20 % соответственно ($p \leq 0,001$). При этом наблюдались тяжелые побочные эффекты III–IV степени, в том числе острые – в 23 %, отдаленные – в 15 % случаев.

В заключение следует отметить, что более высокие результаты лечения рецидивного неоперабельного плоскоклеточного рака головы и шеи получены при использовании локальных методов

воздействия, таких как внутриопухолевое введение препарата, локальная гипертермия, повторная лучевая терапия, брахитерапия. Также в последних исследованиях показана роль вируса папилломы человека в улучшении прогноза выживаемости пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи [55, 78]. В связи с этим наиболее перспективными направлениями исследований по данной проблеме являются разработка методов повторного лучевого воздействия с использованием конформных методов; совершенствование и поиск новых методов радиомодификации; разработка новых схем химиотерапии и методик введения цитостатиков, изучение роли вируса папилломы человека и его влияние на прогноз лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Андреев В.Г., Мардынский Ю.С. Лучевое и комбинированное лечение рака гортани. М., 1998. 116 с.
- Гервас П.А., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Юмов Е.Л., Иванова Ф.Г., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В. Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения таргетных препаратов в онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 2. С. 46–55.
- Голдобенко Г.В., Ткачев С.И., Матякин Е.Г., Романов И.Г., Макаров С.П., Орлик О.П., Климаков Б.Д. Термолучевая терапия рецидивных метастазов рака верхних дыхательных и пищеводных путей в лимфатических узлах // Российский онкологический журнал. 1997. № 6. С. 9–11.
- Дарий В.А. Профилактика регионарных метастазов при раке гортани // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. Часть II. С. 10.
- Завьялов А.А., Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Чойнзонов Е.Л., Новиков В.А., Коломиец Л.А., Тузиков С.А., Афанасьев С.Г., Дубский С.В., Анисеня И.И., Тюкалов Ю.И., Миллер С.В., Добродеев А.Ю., Чивчиш Л.Н., Нечитайло М.Н., Жеравин А.А. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии // Сибирский онкологический журнал. 2004. № 2–3. С. 75–84.
- Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. 250 с.
- Кисличко А.Г. Длительная внутриартериальная инфузионная химиотерапия в сочетании с локальной гипертермией при лечении нерезектабельного рака орофарингеальной зоны // Паллиативная медицина и реабилитация. 1999. № 2. С. 21.
- 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.
- Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 2000. 480 с.
- Сдвижков А.М., Борисов В.И., Солдатов И.В., Умеренков А.Г. Использование внутриартериальной регионарной химиотерапии в комплексном и паллиативном лечении больных с опухолями головы и шеи // Паллиативная медицина и реабилитация. 2001. № 2–3. С. 38.
- Ткачев С.И., Любаев В.Л., Матякин Е.Г., Кондратьева А.П., Алиева С.Б., Зимица Н.А. Химиолучевая терапия плоскоклеточного рака головы и шеи // Материалы VII Российской онкологической конференции. М., 2003. С. 25–27.
- Черныченко А.В., Решетов И.В., Едемская О.В. Результаты исследования по использованию метода интраоперационной лучевой терапии у больных злокачественными первичными и рецидивными местнораспространенными опухолями головы и шеи // Онкохирургия. 2008. № 2. С. 102.
- Чойнзонов 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. 5–12.
- Шацкая Н.Х., Сдвижков А.М., Бяхов М.Ю. Возможности симптоматического лечения больных IV клинической группы с опухолями головы и шеи // Паллиативная медицина и реабилитация. 1999. № 2. С. 10.
- Argiris A., Karamouzis M.V., Gooding W.E., Branstetter B.F., Zhong S., Raez L.E., Savvides P., Romkes M. Phase II trial of pemetrexed and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29 (9). P.1140–1145. doi: 10.1200/JCO.2010.33.3591.
- Armand J.P., Couteau C., Ramires Cintra F.J. ESMO meeting. Lisbon, 1994. P. 119–129.
- Baselga J., Trigo J.M., Bourhis J., Tortochaux J., Cortés-Funes H., Hitt R., Gascón P., Amellal N., Harstrick A., Eckardt A. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (24). P. 5568–5577.
- Benazzo M., Merlano M., Corvo R., Sanguineti G. Alternating concomitant chemo-radiotherapy with gemcitabine and cisplatin in advanced squamous cell carcinoma of head and neck; a feasibility study // Eighth Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris. France, 1998. P. 92.
- Biagioli M.C., Harvey M., Roman E., Raez L.E., Wolfson A.H., Mutyala S., Han H.S., Markoe A. Intensity-modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy for previously irradiated, recurrent head and neck cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007. Vol. 69 (4). P. 1067–1073.
- Bollet M.A., Lapeyre M., Marchal C., Hoffstetter S., Peiffert D., Cornes P.G., Luporsi E., Bey P. Cervical lymph node relapses of head and neck squamous cell carcinoma: is brachytherapy a therapeutic option? // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001. Vol. 51 (5). P. 1305–1312.
- Bourhis J., Rivera F., Mesia R., Awada A., Geoffrois L., Borel C., Humblet Y., Lopez-Pousa A., Hitt R., Vega Villegas M.E., Duck L., Rosine D., Amellal N., Schueler A., Harstrick A. Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24 (18). P. 2866–2872.
- Brockstein B., Haraf D.J., Rademaker A.W., Kies M.S., Stenson K.M., Rosen F., Mittal B.B., Pelzer H., Fung B.B., Witt M.E., Wenig B., Portugal L., Weichselbaum R.W., Vokes E.E. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: A 9-year, 337-patient, multi-institutional experience // Ann. Oncol. 2004. Vol. 15 (8). P. 1179–1186.
- Burtress B., Goldwasser M.A., Mattar B., Forastiere A.A. Phase III Randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (34). P. 8346–8654.
- Chin R.K., Daly M.E., Maxim P.G. Salvage Re-irradiation using Intensity-modulated Radiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008. Vol. 72 (1). P. 420.
- Choe K.S., Haraf D.J., Solanki A., Cohen E.E., Seiwert T.Y., Stenson K.M., Blair E.A., Portugal L., Villafior V.M., Witt M.E., Vokes E.E., Salama J.K. Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation // Cancer. 2011. Vol. 117 (20). P. 4671–4678. doi: 10.1002/cncr.26084.
- Choe K.S., Solanki A., Haraf D.J. Previous Chemoradiotherapy Predicts for Worse Survival in Patients Undergoing Chemo-reirradiation for Recurrent and Second Head and Neck Cancer // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008. Vol. 72 (1). P. 378.
- Cohen E.E. Novel therapeutic targets in squamous cell carcinoma of the head and neck // Semin. Oncol. 2004. Vol. 31 (6). P. 775–768.

28. Cohen E.E. Role of epidermal growth factor receptor pathway – targeted therapy in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (17). P. 2659–2665.
29. Cohen E.E., Lingen M.W., Vokes E.E. The expanding role of chemotherapy in head and neck cancers // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22 (9). P. 1743–1752.
30. Colevas A.D. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (17). P. 2644–2652.
31. Cornes P.G., Cox H.J., Rhys-Evans P.R., Breach N.M., Henk J.M. Salvage treatment for inoperable neck nodes in head and neck cancer using combined iridium-192 brachytherapy and surgical reconstruction // *Br. J. Surg.* 1996. Vol. 83 (11). P. 1620–1622.
32. Dawson L.A., Myers L.L., Bradford C.R., Chepeha D.B., Horigyan N.D., Teknos T.N., Terrell J.E., Wolf G.T., Eisbruch A. Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 50 (2). P. 377–385.
33. Domenge C., Pignon J.P., Sancho-Gamier H. Chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: results of a meta-analysis using individual patient data of randomized trials // VIII Internal Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, France, 1998. P. 92.
34. Forastiere A.A., Shank D., Neuberg D., Taylor S.G. 4th, DeConti R.C., Adams G. Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: An Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390) // *Cancer.* 1998. Vol. 82 (11). P. 2270–2274.
35. Fury M.G., Sherman E., Lisa D., Algazy K., Brockstein B., Langer C., Lim D., Mehra R., Rajan S.K., Korte S., Lipson B., Yunus F., Tanvetyanon T., Smith-Marrone S., Ng K., Xiao H., Haque S., Pfister D.G. A randomized phase II study of cetuximab every 2 weeks at either 500 or 750 mg/m² for patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2012. Vol. 10 (11). P. 1391–1398.
36. Gibson M.K., Li Y., Murphy B., Hussain M.H., DeConti R.C., Ensley J., Forastiere A.A. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (15). P. 3562–3567.
37. Grau J.J., Caballero M., Verger E., Monzó M., Blanch J.L. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients // *Acta Otolaryngol.* 2009. Vol. 129 (11). P. 1294–1299. doi: 10.3109/00016480802590451.
38. Grimard L., Esche B., Lamothe A., Cygler J., Spaans J. Interstitial low-dose-rate brachytherapy in the treatment of recurrent head and neck malignancies // *Head Neck.* 2006. Vol. 28 (1). P. 888–895.
39. Herbst R.S., Arquette M., Shin D.M., Dicke K., Vokes E.E., Azaria N., Hong W.K., Kies M.S. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (24). P. 5578–5587.
40. Hitt R., Amador M.L., Quintela-Fandino M., Jimeno A., del Val O., Hernando S., Cortes-Funes H. Weekly docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck // *Cancer.* 2006. Vol. 106 (1). P. 106–111.
41. Horowitz E.M., Harris J., Langer C.J. Concurrent split course hyperfractionated radiotherapy, cisplatin, and paclitaxel in patients with recurrent, previously irradiated squamous cell carcinoma of the head and neck: Update of RTOG 9911 // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 519.
42. Hunter K.D., Parkinson E.K., Harrison P.R. Profiling early head and neck cancer // *Nat Rev Cancer.* 2005. Vol. 5 (2). P. 127–135.
43. Jacobs C., Lyman G., Velez-Garcia E., Sridhar K.S., Knight W., Hochster H., Goodnough L.T., Mortimer J.E., Einhorn L.H., Schacter L.A. phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // *J. Clin. Oncol.* 1992. Vol. 10 (2). P. 257–263.
44. Kasperts N., Slotman N., Leemans C.R., Langendijk J.A. A review on re-irradiation for recurrent and second primary head and neck cancer // *Oral Oncol.* 2005. Vol. 41 (3). P. 225–243.
45. Kawecky A., Jagielska B., Falkowski S. Chemotherapy for metastatic or recurrent laryngeal cancer: tolerance and early results // *Otolaryngol. Pol.* 2000. Vol. 54. Suppl. 31. P. 21–23.
46. Kramer N.M., Horwitz E.M., Cheng J., Ridge J.A., Feigenberg S.J., Cohen R.B., Nicolau N., Sherman E.J., Babb J.S., Damsker J.A., Langer C.J. Toxicity and outcome analysis of patients with recurrent head and neck cancer treated with hyperfractionated split-course reirradiation and concurrent cisplatin and paclitaxel chemotherapy from two prospective phase I and II studies // *Head Neck.* 2005. Vol. 27 (5). P. 406–414.
47. Langendijk J.A., Bourhis J. Reirradiation in squamous cell head and neck cancer: recent developments and future directions // *Curr. Opin. Oncol.* 2007. Vol. 19 (3). P. 202–209.
48. Latham M.M., Smart G.P., Hedland-Thomas B., Harper C.S. Endoluminal brachytherapy for recurrent laryngeal carcinoma // *Australas Radiol.* 1997. Vol. 41 (4). P. 357–360.
49. Lee N., Chan K., Bekelman J.E., Zhong J., Zhong J., Mechalakos J., Narayana A., Wolden S., Venkatraman E.S., Pfister D., Kraus D., Shah J., Zelefsky M.J. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 68 (3). P. 731–740.
50. Leon X., Hitt R., Constenla M., Rocca A., Stupp R., Kovács A.F., Amellal N., Bessa E.H., Bourhis J. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to platinum-based chemotherapy // *Clin. Oncol.* 2005. Vol. 17 (6). P. 418–424.
51. Levendaag P.C., Meeuwis C.A., Visser G.A. Reirradiation of recurrent head and neck cancers: external and/or interstitial radiation therapy // *Radiother. Oncol.* 1992. Vol. 23. P. 6–15.
52. Licitra L., Felip E. ESMO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20 (Suppl. 4). P. 121–122.
53. Martinez-Trufero J., Isla D., Adansa J.C. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with squamous head and neck cancer with locoregional and/or metastatic relapse after previous platinum-based treatment: final results of Spanish Head and Neck Cancer Group // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (15 Suppl). P. 312. (Abstr. 6047).
54. McLaughlin M.P., Parsons J.T., Fein D.A., Stringer S.P., Cassisi N.J., Mendenhall W.M., Million R.R. Salvage surgery after radiotherapy failure in T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx // *Head Neck.* 1996. Vol. 18 (3). P. 229–235.
55. Misiukiewicz K., Bonomi M., Demicco E., Posner M. Controversies and role of HPV16 in recurrent/metastatic squamous cell cancers of the head and neck // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25 (8). P. 1667–1668. doi: 10.1093/annonc/mdl194.
56. Murar S., Forastiere A.A. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment // *Mayo Clin Proc.* 2008. Vol. 83 (4). P. 489–501. doi: 10.4065/83.4.489.
57. Murphy B.A. Topoisomerases in the treatment of metastatic or recurrent squamous carcinoma of the head and neck // *Expert Opin. Pharmacother.* 2005. Vol. 6 (1). P. 85–92.
58. Nag S., Schuller D.E., Martinez-Monge R., Rodriguez-Villalba S., Grecula J., Bauer C. Intraoperative electron beam radiotherapy for previously irradiated advanced head and neck malignancies // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 42 (5). P. 1085–1089.
59. Nishino H., Tanaka H., Ishikawa K., Kanazawa T., Miyata M., Kitamura K. Combined chemotherapy with low-dose cisplatin, tegafur and uracil in a case with neck recurrence of laryngeal cancer // *Gan To Kagaku Ryoho.* 1998. Vol. 25 (12). P. 1973–1975.
60. Norris C.M., Peale A.R. Partial laryngectomy for irradiation failure // *Arch. Otolaryngol.* 1996. Vol. 84. P. 558–562.
61. Ohizumi Y., Tamai Y., Imamiya S., Akiba T. Complications following reirradiation for head and neck cancer // *Am. J. Otol.* 2002. Vol. 23 (4). P. 215–221.
62. Park S., Lee S., Park J. Phase II study of oral S-1 in pretreated patients with recurrent or metastatic head and neck cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (15 Suppl). P. 692 (Abstr. 17007).
63. Patel P.R., Salama J.K. Reirradiation for recurrent head and neck cancer // *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2012. Vol. 12 (9). P. 1177–1189. doi: 10.1586/era.12.97.
64. Pazdur R., Coia R., Hoskins W. Cancer management: A multidisciplinary approach. Lawrence, KS: CMP Healthcare Media. 2005. P. 43–90.
65. Perry D.J., Chan K., Wolden S., Zelefsky M.J., Chiu J., Cohen G., Zaider M., Kraus D., Shah J., Lee N. High-dose-rate intraoperative radiation therapy for recurrent head-and-neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76 (4). P. 1140–1146. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.025.
66. Rate W., Garrett P., Hamaker R., Singer M., Pugh N., Ross D., Haerr R., Charles G. Intraoperative radiation therapy for recurrent head and neck cancer // *Cancer.* 1991. Vol. 67 (11). P. 2738–2740.
67. RWigema J.C., Heron D.E., Ferris R.L., Gibson M., Quinn A., Yang Y., Ozhasoglu C., Burton S. Fractionated stereotactic body radiation therapy in the treatment of previously-irradiated recurrent head and neck carcinoma: updated report of the University of Pittsburgh experience // *Am. J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 33 (3). P. 286–293. doi: 10.1097/COC.0b013e3181aaca5f.
68. Salama J.K., Vokes E.E., Chmura S.J., Milano M.T., Kao J., Stenson K.M., Witt M.E., Haraf D.J. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 64 (2). P. 382–391.
69. Samlowski W.E., Moon J., Kuebler J.P., Nichols C.R., Gandara D.R., Ozer H., Williamson S.K., Atkins J.N., Schuller D.E., Ensley J.F.

Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a Southwest Oncology Group phase II study // *Cancer Invest.* 2007. Vol. 25 (3). P. 182–188.

70. Schrijvers D., Vermorken J.B. Taxanes in the treatment of head and neck cancer // *Curr Opin Oncol.* 2005. Vol. 17. P.218–224.

71. Seiwert T.Y., Salama J.K., Vokes E.E. The concurrent chemoradiation paradigm—general principles // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2007. Vol. 4 (2). P. 86–100.

72. Specenier P., Vermorken J.B. Targeted therapies in head and neck cancer // *Target Oncol.* 2007. Vol. 2. P. 73–78.

73. Spencer S.A., Harris J., Wheeler R.H., Machtay M., Schultz C., Spanos W., Rotman M., Meredith R. RTOG 96-10: Reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5 FU in patients with squamous cell cancer of head and neck // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 51 (5). P. 1299–1304.

74. Stewart J.S., Cohen E.E., Licita L., Van Herpen C.M., Khorprasert C., Soulieres D., Vodvarka P., Rischin D., Garin A.M., Hirsch F.R., Varella-Garcia M., Ghiorghiu S., Hargreaves L., Armour A., Speake G., Swaisland A., Vokes E.E. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected] // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (6). P. 1864–1871. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0530.

75. Sulman E.P., Schwartz D.L., Le T.T., Ang K.K., Morrison W.H., Rosenthal D.I., Ahmad A., Kies M., Glisson B., Weber R., Garden A.S. IMRT reirradiation of head and neck cancer—disease control and morbidity outcomes // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 73 (2). P. 399–409. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.021.

76. Trigo J., Hitt R., Korawalewski P. Cetuximab monotherapy is active in patients (pts) with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): result of a phase II study // *Proc. ASCO.* 2004. Vol. 23. P. 5502–5514.

77. Vargo J.A., Wegner R.E., Heron D.E., Ferris R.L., Rwigema J.C., Quinn A., Gigliotti P., Ohr J., Kubicek G.J., Burton S. Stereotactic body radiation therapy for locally recurrent, previously irradiated nonsquamous cell cancers of the head and neck // *Head Neck.* 2012. Vol. 34 (8). P. 1153–1161. doi: 10.1002/hed.21889.

78. Vermorken J.B., Psyrri A., Mesia R., Peyrade F., Beier F., de Blas B., Celik I., Licita L. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25 (4). P. 801–807. doi: 10.1093/annonc/mdt574.

79. Vermorken J.B., Trigo J., Hitt R., Koralewski P., Diaz-Rubio E., Rolland F., Knecht R., Amellal N., Schueler A., Baselga J. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25 (16). P. 2171–2177.

80. Viani L., Stell P.M., Dalby J.E. Recurrence after radiotherapy for glottic carcinoma // *Cancer.* 1991. Vol. 67 (3). P. 577–584.

81. Watson J.C., Ridge J.A. Surgical management of local and regional recurrent head and neck squamous cell carcinoma // *Curr. Opin. Oncol.* 1998. Vol. 10 (3). P. 207–212.

82. Wenig B.L., Werner J.A., Castro D.J., Sridhar K.S., Garewal H.S., Kehrl W., Pluzanska A., Arndt O., Costantino P.D., Mills G.M., Dunphy F.R. 2nd, Orenberg E.K., Leavitt R.D. The Role of Intratumoral Therapy With Cisplatin/Epinephrine Injectable Gel in the Management of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002. Vol. 128 (8). P. 880–885.

83. Wong S.J., Machtay M., Li Y. Locally recurrent, previously irradiated head and neck cancer: Concurrent re-irradiation and chemotherapy, or chemotherapy alone? // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (17). P. 2653–2658.

Поступила 16.09.15.

Принята в печать 11.01.16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рожнов Виталий Анатольевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний верхних дыхательных путей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: vit@mrcc.obninsk.ru. SPIN-код: 2122-4410.

Андреев Вячеслав Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний верхних дыхательных путей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: andreev@mrcc.obninsk.ru. SPIN-код: 9163-8490.

Гордон Константин Борисович, научный сотрудник, врач-радиолог отделения дистанционной лучевой терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: gordon@mrcc.obninsk.ru. SPIN-код: 2045-4565.

Гулидов Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением дистанционной лучевой терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: i.a.gulidov@mrcc.obninsk.ru. SPIN-код: 2492-5581.

Акки Эрнест Диливерович, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний верхних дыхательных путей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: erni_81@mail.ru. SPIN-код: 3225-2078.

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

MODERN METHODS OF TREATMENT OF RECURRENT UNRESECTABLE SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF LARYNX (LITERATURE REVIEW)

V.A. Rozhnov, V.G. Andreev, K.B. Gordon, I.A. Gulidov, E.D. Akki

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre 4, Koroleva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia. E-mail: vit@mrrc.obninsk.ru.

Abstract

The literature review presents the modern methods of treatment of inoperable recurrent squamous cell cancer of the larynx. The application of radiation and chemotherapy.

Key words: inoperable cancer of the larynx, relapse, palliative care, radiotherapy, chemotherapy.

REFERENCES

1. Andreev V.G., Mardynskij Ju.S. Radiotherapy and combined treatment of laryngeal cancer. M., 1998. 116 p. [in Russian]
2. Gervas P.A., Litviakov N.V., Popova N.O., Dobrodeev A.Yu., Tara-sova A.S., Yumov E.L., Ivanova F.G., Cheremisina O.V., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdynitseva N.V. Problem and perspective to improve molecular testing to choose appropriate target therapy // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2014. № 2. P. 46–55. [in Russian]
3. Goldobenko G.V., Tkachev S.I., Matjakin E.G., Romanov I.G., Makarov S.P., Orlik O.P., Klimakov B.D. Thermoradiotherapy treatment of recurrent metastatic cancer of the upper respiratory tract and pischeprovodnyh in lymph nodes // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 1997. № 6. P. 9–11. [in Russian]
4. Darij V.A. Prophylactics of locoregional metastases of laryngeal cancer // Materialy III s'ezda onkologov i radiologov SNG. Minsk, 2004. Part. II. P. 10. [in Russian]
5. Zav'jalov A.A., Musabaeva L.I., Lysin V.A., Chojnzonov E.L., Novikov V.A., Kolomic L.A., Tuzikov S.A., Afanas'ev S.G., Dubskij S.V., Anisenja I.I., Tjukalov Ju.I., Miller S.V., Dobrodeev A.Ju., Chivchish L.N., Nechitajlo M.N., Zheravin A.A. A 15-year experience in using intraoperative radiation therapy // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2004. № 2–3. P. 75–84. [in Russian]
6. Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality) / Eds. V.I. Chissov, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2013. 289 p. [in Russian]
7. Kislichko A.G. Continuous infusion intra-arterial chemotherapy combined with local hyperthermia in the treatment of unresectable cancer oropharyngeal // Palliativnaja medicina i reabilitacija. 1999. № 2. P. 21. [in Russian]
8. Muhamedov M.R., Cheremisina O.V., Chojnzonov E.L., Kulbakin D.E., Balatskaya L.N., Vasiliev N.V., Gunther V.E. The modern view on complex approach when diagnosing, treating and aftercaring in larynx cancer patients // Rossijskaja otorinolaringologija. 2012. № 3. P. 78–84. [in Russian]
9. Paches A.I. Tumors of head and neck. M., 2000. 480 p. [in Russian]
10. Sdvizhkov A.M., Borisov V.I., Soldatov I.V., Umerenkov A.G. Using of intraarterial regional chemotherapy in complex and palliative treatment of patients with head and neck cancer // Palliativnaja medicina i reabilitacija. 2001. № 2–3. P. 38. [in Russian]
11. Tkachev S.I., Ljubaev V.L., Matjakin E.G., Kondrat'eva A.P., Alieva S.B., Zimina N.A. Chemoradiotherapy of squamous cell head and neck cancer // Materialy VII Rossijskoj onkologicheskij konferencii. M., 2003. P. 25–27. [in Russian]
12. Chernichenko A.V., Reshetov I.V., Edemskaja O.V. The results of research about using of intraoperative radiotherapy in patients with local advanced primary and recurrent head and neck tumors // Onkhirurgija. 2008. № 2. P. 102. [in Russian]
13. Chojnzonov E.L., Startseva Zh.A., Mukhamedov M.R., Spivakova I.O., Cheremisina O.V., Gribova O.V., Kul'bakin D.E. Local hyperthermia in the combined treatment of patients with cancer of the larynx and hypopharynx // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2014. № 5. P. 5–12. [in Russian]
14. Shackaja N.H., Sdvizhkov A.M., Bjahov M.Ju. Features the symptomatic treatment of patients IV clinical group with head and neck tumors // Palliativnaja medicina i reabilitacija. 1999. № 2. P. 10. [in Russian]
15. Argiris A., Karamouzis M.V., Gooding W.E., Branstetter B.F., Zhong S., Raze L.E., Savvides P., Romkes M. Phase II trial of pemetrexed and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29 (9). P.1140–1145. doi: 10.1200/JCO.2010.33.3591.
16. Armand J.P., Couteau C., Ramires Cintra F.J. ESMO meeting. Lisbon, 1994. P. 119–129.
17. Baselga J., Trigo J.M., Bourhis J., Tortochaux J., Cortés-Funes H., Hitt R., Gascón P., Amellal N., Harstrick A., Eckardt A. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinumrefractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (24). P. 5568–5577.
18. Benazzo M., Merlano M., Corvo R., Sanguineti G. Alternating concomitant chemo- radiotherapy with gemcitabine and cisplatin in advanced squamous cell carcinoma of head and neck; a feasibility study // Eighth Congress on Anti- Cancer Treatment. Paris. France, 1998. P. 92.
19. Biagioli M.C., Harvey M., Roman E., Raze L.E., Wolfson A.H., Mutyal S., Han H.S., Markoe A. Intensity-modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy for previously irradiated, recurrent head and neck cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007. Vol. 69 (4). P. 1067–1073.
20. Bollet M.A., Lapeyre M., Marchal C., Hoffstetter S., Peiffert D., Cornes P.G., Luporsi E., Bey P. Cervical lymph node relapses of head and neck squamous cell carcinoma: is brachytherapy a therapeutic option? // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001. Vol. 51 (5). P. 1305–1312.
21. Bourhis J., Rivera F., Mesia R., Awada A., Geoffrois L., Borel C., Humblet Y., Lopez-Pousa A., Hitt R., Vega Villegas M.E., Duck L., Rosine D., Amellal N., Schueler A., Harstrick A. Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24 (18). P. 2866–2872.
22. Brockstein B., Haraf D.J., Rademaker A.W., Kies M.S., Stenson K.M., Rosen F., Mittal B.B., Pelzer H., Fung B.B., Witt M.E., Wenig B., Portugal L., Weichselbaum R.W., Vokes E.E. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: A 9-year, 337-patient, multi-institutional experience // Ann. Oncol. 2004. Vol. 15 (8). P. 1179–1186.
23. Burness B., Goldwasser M.A., Mattar B., Forastiere A.A. Phase III Randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (34). P. 8346–8654.
24. Chin R.K., Daly M.E., Maxim P.G. Salvage Re-irradiation using Intensity-modulated Radiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008. Vol. 72 (1). P. 420.
25. Choe K.S., Haraf D.J., Solanki A., Cohen E.E., Seiwert T.Y., Stenson K.M., Blair E.A., Portugal L., Villafior V.M., Witt M.E., Vokes E.E., Salama J.K. Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation // Cancer. 2011. Vol. 117 (20). P. 4671–4678. doi: 10.1002/cncr.26084.
26. Choe K.S., Solanki F., Haraf D.J. Previous Chemoradiotherapy Predicts for Worse Survival in Patients Undergoing Chemo-reirradiation for Recurrent and Second Head and Neck Cancer // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008. Vol. 72 (1). P. 378.
27. Cohen E.E. Novel therapeutic targets in squamous cell carcinoma of the head and neck // Semin. Oncol. 2004. Vol. 31 (6). P. 775–768.
28. Cohen E.E. Role of epidermal growth factor receptor pathway – targeted therapy in patients with recurrent and/or metastatic squamous

- cell carcinoma of the head and neck // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (17). P. 2659–2665.
29. Cohen E.E., Lingen M.W., Vokes E.E. The expanding role of chemotherapy in head and neck cancers // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22 (9). P. 1743–1752.
30. Colevas A.D. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (17). P. 2644–2652.
31. Cornes P.G., Cox H.J., Rhys-Evans P.R., Breach N.M., Henk J.M. Salvage treatment for inoperable neck nodes in head and neck cancer using combined iridium-192 brachytherapy and surgical reconstruction // *Br. J. Surg.* 1996. Vol. 83 (11). P. 1620–1622.
32. Dawson L.A., Myers L.L., Bradford C.R., Chepeha D.B., Hogikyan N.D., Teknos T.N., Terrell J.E., Wolf G.T., Eisbruch A. Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 50 (2). P. 377–385.
33. Domenge C., Pignon J.P., Sancho-Gamier H. Chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: results of a meta-analysis using individual patient data of randomized trials // VIII Internal Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, France, 1998. P. 92.
34. Forastiere A.A., Shank D., Neuberg D., Taylor S.G. 4th, DeConti R.C., Adams G. Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: An Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390) // *Cancer.* 1998. Vol. 82 (11). P. 2270–2274.
35. Fury M.G., Sherman E., Lisa D., Algazy K., Brockstein B., Langer C., Lim D., Mehra R., Rajan S.K., Korte S., Lipson B., Yunus F., Tanvetyanov T., Smith-Marrone S., Ng K., Xiao H., Haque S., Pfister D.G. A randomized phase II study of cetuximab every 2 weeks at either 500 or 750 mg/m² for patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2012. Vol. 10 (11). P. 1391–1398.
36. Gibson M.K., Li Y., Murphy B., Hussain M.H., DeConti R.C., Ensley J., Forastiere A.A. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (15). P. 3562–3567.
37. Grau J.J., Caballero M., Verger E., Monzó M., Blanch J.L. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients // *Acta Otolaryngol.* 2009. Vol. 129 (11). P. 1294–1299. doi: 10.3109/00016480802590451.
38. Grimard L., Esche B., Lamothe A., Cygler J., Spaans J. Interstitial low-dose-rate brachytherapy in the treatment of recurrent head and neck malignancies // *Head Neck.* 2006. Vol. 28 (1). P. 888–895.
39. Herbst R.S., Arquette M., Shin D.M., Dicke K., Vokes E.E., Azarnia N., Hong W.K., Kies M.S. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (24). P. 5578–5587.
40. Hitt R., Amador M.L., Quintela-Fandino M., Jimeno A., del Val O., Hernando S., Cortes-Funes H. Weekly docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck // *Cancer.* 2006. Vol. 106 (1). P. 106–111.
41. Horowitz E.M., Harris J., Langer C.J. Concurrent split course hyperfractionated radiotherapy, cisplatin, and paclitaxel in patients with recurrent, previously irradiated squamous cell carcinoma of the head and neck: Update of RTOG 9911 // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 519.
42. Hunter K.D., Parkinson E.K., Harrison P.R. Profiling early head and neck cancer // *Nat Rev Cancer.* 2005. Vol. 5 (2). P. 127–135.
43. Jacobs C., Lyman G., Vélez-García E., Sridhar K.S., Knight W., Hochster H., Goodnough L.T., Mortimer J.E., Einhorn L.H., Schacter L. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // *J. Clin. Oncol.* 1992. Vol. 10 (2). P. 257–263.
44. Kasperts N., Slotman B., Leemans C.R., Langendijk J.A. A review on re-irradiation for recurrent and second primary head and neck cancer // *Oral Oncol.* 2005. Vol. 41 (3). P. 225–243.
45. Kaweckki A., Jagielska B., Falkowski S. Chemotherapy for metastatic or recurrent laryngeal cancer: tolerance and early results // *Otolaryngol. Pol.* 2000. Vol. 54. Suppl. 31. P. 21–23.
46. Kramer N.M., Horwitz E.M., Cheng J., Ridge J.A., Feigenberg S.J., Cohen R.B., Nicolaou N., Sherman E.J., Babb J.S., Damsker J.A., Langer C.J. Toxicity and outcome analysis of patients with recurrent head and neck cancer treated with hyperfractionated split-course reirradiation and concurrent cisplatin and paclitaxel chemotherapy from two prospective phase I and II studies // *Head Neck.* 2005. Vol. 27 (5). P. 406–414.
47. Langendijk J.A., Bourhis J. Reirradiation in squamous cell head and neck cancer: recent developments and future directions // *Curr. Opin. Oncol.* 2007. Vol. 19 (3). P. 202–209.
48. Latham M.M., Smart G.P., Hedland-Thomas B., Harper C.S. Endoluminal brachytherapy for recurrent laryngeal carcinoma // *Australas Radiol.* 1997. Vol. 41 (4). P. 357–360.
49. Lee N., Chan K., Bekelman J.E., Zhung J., Zhung J., Mechalakos J., Narayana A., Wolden S., Venkatraman E.S., Pfister D., Kraus D., Shah J., Zelefsky M.J. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 68 (3). P. 731–740.
50. Leon X., Hitt R., Constenla M., Rocca A., Stupp R., Kovács A.F., Amellal N., Bessa E.H., Bourhis J. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to platinum-based chemotherapy // *Clin. Oncol.* 2005. Vol. 17 (6). P. 418–424.
51. Levendaag P.C., Meeuwis C.A., Visser G.A. Reirradiation of recurrent head and neck cancers: external and/or interstitial radiation therapy // *Radiother. Oncol.* 1992. Vol. 23. P. 6–15.
52. Licitra L., Felip E. ESMO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20 (Suppl. 4). P. 121–122.
53. Martinez-Trufero J., Isla D., Adansa J.C. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with squamous head and neck cancer with locoregional and/or metastatic relapse after previous platinum-based treatment: final results of Spanish Head and Neck Cancer Group // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (15 Suppl). P. 312. (Abstr. 6047).
54. McLaughlin M.P., Parsons J.T., Fein D.A., Stringer S.P., Cassisi N.J., Mendenhall W.M., Million R.R. Salvage surgery after radiotherapy failure in T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx // *Head Neck.* 1996. Vol. 18 (3). P. 229–235.
55. Misiukiewicz K., Bonomi M., Demicco E., Posner M. Controversies and role of HPV16 in recurrent/metastatic squamous cell cancers of the head and neck // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25 (8). P. 1667–1668. doi: 10.1093/annonc/ndu194.
56. Murar S., Forastiere A.A. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment // *Mayo Clin Proc.* 2008. Vol. 83 (4). P. 489–501. doi: 10.4065/83.4.489.
57. Murphy B.A. Topoisomerases in the treatment of metastatic or recurrent squamous carcinoma of the head and neck // *Expert Opin. Pharmacother.* 2005. Vol. 6 (1). P. 85–92.
58. Nag S., Schuller D.E., Martinez-Monge R., Rodriguez-Villalba S., Grecula J., Bauer C. Intraoperative electron beam radiotherapy for previously irradiated advanced head and neck malignancies // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 42 (5). P. 1085–1089.
59. Nishino H., Tanaka H., Ishikawa K., Kanazawa T., Miyata M., Kitamura K. Combined chemotherapy with low-dose cisplatin, tegafur and uracil in a case with neck recurrence of laryngeal cancer // *Gan To Kagaku Ryoho.* 1998. Vol. 25 (12). P. 1973–1975.
60. Norris C.M., Peale A.R. Partial laryngectomy for irradiation failure // *Arch. Otolaryngol.* 1996. Vol. 84. P. 558–562.
61. Ohizumi Y., Tamai Y., Imamiya S., Akiba T. Complications following reirradiation for head and neck cancer // *Am. J. Otol.* 2002. Vol. 23 (4). P. 215–221.
62. Park S., Lee S., Park J. Phase II study of oral S-1 in pretreated patients with recurrent or metastatic head and neck cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (15 Suppl). P. 692 (Abstr. 17007).
63. Patel P.R., Salama J.K. Reirradiation for recurrent head and neck cancer // *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2012. Vol. 12 (9). P. 1177–1189. doi: 10.1586/era.12.97.
64. Pazdur R., Coia R., Hoskins W. Cancer management: A multidisciplinary approach. Lawrence, KS: CMP Healthcare Media. 2005. P. 43–90.
65. Perry D.J., Chan K., Wolden S., Zelefsky M.J., Chiu J., Cohen G., Zaider M., Kraus D., Shah J., Lee N. High-dose-rate intraoperative radiation therapy for recurrent head-and-neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76 (4). P. 1140–1146. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.025.
66. Rate W., Garrett P., Hamaker R., Singer M., Pugh N., Ross D., Haerr R., Charles G. Intraoperative radiation therapy for recurrent head and neck cancer // *Cancer.* 1991. Vol. 67 (11). P. 2738–2740.
67. Rwigyema J.C., Heron D.E., Ferris R.L., Gibson M., Quinn A., Yang Y., Ozhasoglu C., Burton S. Fractionated stereotactic body radiation therapy in the treatment of previously-irradiated recurrent head and neck carcinoma: updated report of the University of Pittsburgh experience // *Am. J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 33 (3). P. 286–293. doi: 10.1097/COC.0b013e3181aaca5.
68. Salama J.K., Vokes E.E., Chmura S.J., Milano M.T., Kao J., Stenson K.M., Witt M.E., Haraf D.J. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 64 (2). P. 382–391.
69. Samlowski W.E., Moon J., Kuebler J.P., Nichols C.R., Gandara D.R., Ozer H., Williamson S.K., Atkins J.N., Schuller D.E., Ensley J.F. Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a Southwest Oncology Group phase II study // *Cancer Invest.* 2007. Vol. 25 (3). P. 182–188.

70. Schrijvers D., Vermorken J.B. Taxanes in the treatment of head and neck cancer // *Curr Opin Oncol.* 2005. Vol. 17. P.218–224.
71. Seiwert T.Y., Salama J.K., Vokes E.E. The concurrent chemoradiation paradigm-general principles // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2007. Vol. 4 (2). P. 86–100.
72. Specenier P., Vermorken J.B. Targeted therapies in head and neck cancer // *Target Oncol.* 2007. Vol. 2. P. 73–78.
73. Spencer S.A., Harris J., Wheeler R.H., Machtay M., Schultz C., Spanos W., Rotman M., Meredith R. RTOG 96-10: Reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5 FU in patients with squamous cell cancer of head and neck // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 51 (5). P. 1299–1304.
74. Stewart J.S., Cohen E.E., Licitra L., Van Herpen C.M., Khorprasert C., Soulieres D., Vodvarka P., Rischin D., Garin A.M., Hirsch F.R., Varella-Garcia M., Ghiorghiu S., Hargreaves L., Armour A., Speake G., Swaisland A., Vokes E.E. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected] // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (6). P. 1864–1871. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0530.
75. Sulman E.P., Schwartz D.L., Le T.T., Ang K.K., Morrison W.H., Rosenthal D.I., Ahamad A., Kies M., Glisson B., Weber R., Garden A.S. IMRT reirradiation of head and neck cancer-disease control and morbidity outcomes // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 73 (2). P. 399–409. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.021.
76. Trigo J., Hitt R., Korawalewski P. Cetuximab monotherapy is active in patients (pts) with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): result of a phase II study // *Proc. ASCO.* 2004. Vol. 23. P. 5502–5514.
77. Vargo J.A., Wegner R.E., Heron D.E., Ferris R.L., Rwigema J.C., Quinn A., Gigliotti P., Ohr J., Kubicek G.J., Burton S. Stereotactic body radiation therapy for locally recurrent, previously irradiated nonsquamous cell cancers of the head and neck // *Head Neck.* 2012. Vol. 34 (8). P. 1153–1161. doi: 10.1002/hed.21889.
78. Vermorken J.B., Psyrri A., Mesia R., Peyrade F., Beier F., de Blas B., Celik I., Licitra L. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25 (4). P. 801–807. doi: 10.1093/annonc/mdt574.
79. Vermorken J.B., Trigo J., Hitt R., Koralewski P., Diaz-Rubio E., Rolland F., Knecht R., Amellal N., Schueler A., Baselga J. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25 (16). P. 2171–2177.
80. Viani L., Stell P.M., Dalby J.E. Recurrence after radiotherapy for glottic carcinoma // *Cancer.* 1991. Vol. 67 (3). P. 577–584.
81. Watson J.C., Ridge J.A. Surgical management of local and regional recurrent head and neck squamous cell carcinoma // *Curr. Opin. Oncol.* 1998. Vol. 10 (3). P. 207–212.
82. Wenig B.L., Werner J.A., Castro D.J., Sridhar K.S., Garewal H.S., Kehrl W., Pluzanska A., Arndt O., Costantino P.D., Mills G.M., Dunphy F.R. 2nd, Orenberg E.K., Leavitt R.D. The Role of Intratumoral Therapy With Cisplatin/Epinephrine Injectable Gel in the Management of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002. Vol. 128 (8). P. 880–885.
83. Wong S.J., Machtay M., Li Y. Locally recurrent, previously irradiated head and neck cancer: Concurrent re-irradiation and chemotherapy, or chemotherapy alone? // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (17). P. 2653–2658.

Received 16.09.15.
Accepted 11.01.16.

ABOUT THE AUTHORS

Rozhnov Vitaliy A., MD, DSc, Leading Researcher, Department of Radiotherapy and Surgery for Diseases of the Upper Respiratory Tract, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: vit@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 2122-4410.

Andreev Vyacheslav G., MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Head of the Department of Radiotherapy and Surgery for Diseases of the Upper Respiratory Tract, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: andreev@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 9163-8490.

Gordon Konstantin B., Researcher, Radiologist, Department of Distant Beam Radiation Therapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: gordon@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 2045-4565.

Gulidov Igor A., MD, Professor, Head of the Department of Distant Beam Radiation Therapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: iagulidov@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 2492-5581.

Akki Ernest D., Researcher, Department of Radiotherapy and Surgery for Diseases of the Upper Respiratory Tract, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: erni_81@mail.ru. SPIN-code: 3225-2078.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

РАДИОИММУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

В.И. Чернов^{1,2}, О.Д. Брагина², И.Г. Синилкин^{1,2}, А.А. Тицкая^{1,2}, Р.В. Зельчан^{1,2}

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск²

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

634009, г. Томск, пр. Ленина, 30, e-mail: tpu@tpu.ru²

Аннотация

В обзоре литературы представлены данные, касающиеся одного из перспективных направлений таргетной терапии в современной онкологии, получившего название «радиоиммунотерапия». Особое внимание уделяется изучению возможности клинического использования данного вида системного лечения для пациентов как с онкогематологическими заболеваниями, так и с солидными опухолями.

Ключевые слова: радиоиммунотерапия, моноклональные антитела, радионуклиды, солидные опухоли.

Системная терапия является неотъемлемым компонентом лечения различных злокачественных новообразований [4, 6]. Однако использование стандартных режимов химиотерапии далеко не всегда позволяет добиться улучшения показателей выживаемости [5]. В связи с этим в последние годы идет активное изучение возможностей селективной (направленной) терапии, воздействующей на «молекулы-мишени» и блокирующей активность опухолевых клеток без повреждения нормальных окружающих тканей [1, 2]. Данная концепция не является новой и впервые была сформулирована Паулем Эрлихом более 100 лет назад. Однако ее реализовали только в 1975 г. G. Kohler и C. Milstein, которые с помощью новейшей гибридной технологии создали моноклональные антитела (мкАТ) [27].

Проведение ранних исследований с использованием мкАТ полностью не оправдало возложенных на них ожиданий, что во многом объяснялось гетерогенностью опухоли, а также высокой иммуногенностью используемых мышиных мкАТ, что приводило в ответ на их введение к образованию нейтрализующих антител и, соответственно, к снижению эффективности лечения. Для решения данной проблемы с помощью методов генной инженерии были выделены новые антитела с различным соотношением человеческого и мышиного белка, к которым относятся химерные, гуманизированные и полностью человеческие мкАТ [3, 22].

Принцип высокоспецифичного взаимодействия мкАТ с родственным антигеном в последующем стал отправной точкой для проведения доклинических и клинических исследований, направленных на изучение возможности их использования в ка-

честве «транспорта» для доставки радионуклидов к опухолевым клеткам и, соответственно, радиационного цитотоксического воздействия [14, 15, 25]. Это и легло в основу одного из перспективных направлений в лечении онкологических больных – радиоиммунотерапии (РИТ) [18, 21, 24].

Радиоиммунотерапия злокачественных опухолей имеет целый ряд преимуществ перед другими видами системного лечения, к которым относят селективную доставку цитотоксической дозы радиации к опухолевой клетке, длительное дозируемое воздействие излучения на опухоль и, прежде всего, минимальное воздействие на нормальные окружающие ткани [40, 46]. Несмотря на большой интерес к этой проблеме, одобрены FDA (US Food and Drug Administration) и являются коммерчески доступными для широкого применения только 2 радиоиммуноконъюганта: ¹³¹I-тозтитумаб (Бексар) и ⁹⁰Y-ибритумаб (Зевалин). Препараты представляют собой мышиные мкАТ к CD20-антигену, присутствующему как на поверхности нормальных В-лимфоцитов, так и большинства В-клеточных лимфом [9, 20]. Оба агента используются для терапии рецидивов и рефрактерных к ритуксимабу форм низкодифференцированной или фолликулярной В-клеточной неходжкинской лимфомы. По результатам III фазы крупного рандомизированного исследования у пациентов, получивших ⁹⁰Y-ибритумаб, отмечалась более высокая частота объективных ответов (80 %) и длительных ремиссий (64 %) по сравнению с больными, пролеченными ритуксимабом, – 56 и 47 % соответственно. Однако значимых различий в показателях общей выживаемости в обеих подгруппах выявлено не было (p=0,6). При изучении

^{131}I -тозитумаба частота объективного ответа и достижения полных морфологических регрессий на проводимое лечение составила 65 и 38 % соответственно [19, 21, 45].

В отличие от гемобластозов использование РИТ в лечении солидных опухолей оказалось менее эффективным, что обусловлено множеством факторов, таких как особенности васкуляризации злокачественных образований, выработка нейтрализующих антител, относительно низкая радиочувствительность, а также большое количество дифференцирующих антигенов, экспрессируемых на поверхности опухолевых клеток [23]. Другой немаловажной проблемой являются недостаточность радиационной дозы, доставляемой к неопластическим образованиям, и, соответственно, отсутствие объективного ответа на проводимое лечение. В связи с этим не удивительно, что проведение значительного количества доклинических исследований повышения эффективности РИТ было направлено на улучшение фармакокинетики радиоиммунноконъюгантов за счет преодоления физиологических барьеров и ограничений доставки препарата к опухолевым клеткам, а также выбора лучшей комбинации составляющих терапевтических радиофармпрепаратов [43]. В настоящее время активно идет поиск новых таргетных мишеней, а также разработка стратегии по применению мкАТ, использующихся обычно в качестве неконъюгированных терапевтических агентов [36]. Все это дает надежды на усовершенствование подходов к использованию РИТ для лечения негематологических злокачественных образований [26, 40].

Эффективность клинического использования РИТ исследовалась при злокачественных новообразованиях различных локализаций, включая опухоли желудочно-кишечного тракта, нервной системы, а также органов репродуктивной системы [12]. Так, большой интерес представляет изучение возможностей данного вида направленной терапии у пациентов с колоректальным раком (КРР), при котором основное внимание в качестве мишеней уделяется раковоэмбриональному антигену (РЭА) и опухоль-ассоциированному муциноподобному гликопротеину (TAG-72) [13].

Раковоэмбриональный антиген представляет собой гликопротеин, вырабатываемый в тканях пищеварительного тракта эмбриона и плода. Для опухолей толстой кишки отмечается корреляция его уровня до начала лечения с распространенностью опухолевого процесса, а также с показателями общей и безрецидивной выживаемости [10]. Одно из ранних исследований с использованием анти-РЭА, меченных мкАТ, было представлено D.M. Lane et al., которые у 17 пациентов КРР применили мышинные ^{131}I -A5B7 антитела. Однако результаты проведенного анализа не показали выраженного эффекта: лишь у двух пациентов наблюдался ответ на проводимое лечение в виде полной

и частичной регрессии [28]. При анализе II фазы другого исследования с использованием гуманизированного анти-РЭА антитела ^{131}I -hMN-14 у 30 пациентов с КРР с метастазами в печень T.M. Behr et al. отметили наличие частичной регрессии у 3 пациентов, в 8 случаях отмечалась стабилизация опухолевого процесса [11, 12].

Высокомолекулярный гликопротеиновый антиген TAG-72 ассоциирован с муцинозными опухолями и преимущественно выделяется злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта [33]. Также повышенный уровень TAG-72 в плазме наблюдается у пациентов с раком яичников, молочной железы, шейки матки и эндометрия. В одном из многочисленных исследований M. Tempero et al. изучали воздействие высокодозного ^{131}I -CC49 (антитела к TAG-72) у 12 больных КРР. При этом только у двух пациентов наблюдался незначительный ответ на проводимую терапию [20, 42].

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой одну из наиболее радиочувствительных опухолей, при которой применение лучевой терапии является одним из обязательных компонентов комбинированного лечения [7]. Для изучения возможностей проведения РИТ у данной категории пациентов был идентифицирован ряд мишеней, таких как РЭА, TAG-72, муцин-1 и L6 [16, 17, 37]. Муцин-1 представляет собой мембранный белок, гиперэкспрессия которого отмечается на поверхности 80 % опухолевых клеток, преимущественно при раке молочной железы и раке яичников [41]. D.M. Schrier et al. были доложены результаты I фазы исследования по применению высоких доз (15–20 мКи/м²) меченных ^{90}Y мышинных антител к муцину-1 у 9 больных РМЖ, при этом у половины пациенток отмечалась частичная регрессия опухолевого процесса. Однако развитие нейтрализующих антител лимитировало использование повторных доз препарата [39].

Еще одним активно экспрессирующимся антигеном на поверхности большинства опухолевых клеток является L6. Экспрессия этого антигена наблюдается не только при РМЖ, но и при злокачественных новообразованиях легких, простаты, яичников. Результаты I фазы исследования, представленные C.M. Richman et al., по изучению химерных анти-L6 моноклональных антител, меченных ^{131}I , при поддержке аутологических стволовых клеток у 10 больных РМЖ показали наличие значительного ответа опухоли на проводимую терапию больше чем у половины пациентов [38].

Эффективность РИТ при раке простаты была исследована с использованием меченых антител к TAG-72, L6, муцину-1, а также простатическому специфическому антигену (ПСА) [43]. В отличие от большинства солидных опухолей у пациентов с данной локализацией отмечался удовлетворительный ответ на проведение РИТ, в том числе

в сочетании с химиотерапией, проявляющийся преимущественно в значительном уменьшении болевого синдрома. Результаты ранних клинических исследований, представленные R.F. Meredith et al. [31], изучавших влияние на опухолевый процесс меченных ^{131}I антител к TAG-72 (^{131}I -CC49) у 15 пациентов гормонрезистентным раком простаты, показали, что 60 % больных отмечали уменьшение болевого синдрома, при этом объективного ответа опухоли на проводимое лечение выявлено не было. При изучении той же группы, но уже с добавлением интерферона альфа для усиления концентрации в опухоли ^{131}I -CC49 у двух больных отмечался минимальный ответ, а субъективное снижение болевых ощущений – у всех пациентов. Изучение в качестве возможной мишени простатического специфического антигена значимых результатов не продемонстрировало.

Наибольшее внимание в качестве мишени воздействия при раке яичников уделяется изучению трастузумаба, представляющего собой гуманизированное мкАТ, направленное против экстрацеллюлярного домена эпидермального ростового фактора человека 2 (HER-2/neu). Обычно гиперэкспрессия данного антигена отмечается на поверхности опухолевых клеток при раке молочной железы, яичников и желудка. Результаты экспериментальных исследований показана возможность конъюгирования трастузумаба с такими радионуклидами, как ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{188}Re , ^{211}At , ^{212}Pb , ^{225}Ac и ^{227}Th [8, 34, 35].

Изучается возможность проведения интраперитонеальной радиоиммунотерапии, что объясняется, прежде всего, диссеминированным и микроскопическим характером перитонеальных метастазов, которые трудно поддаются хирургическому лечению, а использование РИТ позволит локально воздействовать минимальной дозой радиации на радиочувствительные органы. Более того, внутривнутрибрюшинное введение препаратов является более эффективным и менее токсичным [31]. Это было подтверждено результатами клини-

ческого исследования, в котором интраперитонеальное введение меченного ^{90}Y мышинного мкАТ к муцину-1 (^{90}Y -HMFG1) больным раком яичников после выполнения циторедуктивной операции привело к увеличению показателей общей выживаемости по сравнению с подгруппой больных, получивших только химиотерапию [28]. Помимо этого, результаты I фазы исследования 30 больных колоректальным раком с метастазами в печень при использовании ^{131}I -MN-14 (анти-РЭА, меченных мкАТ) продемонстрировали преимущество РИТ перед стандартной антрациклинсодержащей химиотерапией в лечении больных с распространенными формами заболевания без развития выраженных признаков токсичности [44].

Результаты другого исследования, проведенного T. Liersch et al. на 23 больных колоректальным раком после резекции метастазов в печени, продемонстрировали улучшение показателей общей выживаемости в группе больных, получивших РИТ в адъювантном режиме с использованием ^{131}I -лабетузумаба (анти-РЭА мкАТ) по сравнению с контрольной группой (58,0 мес против 31,0, $p=0,032$) [29, 30].

Таким образом, результаты интенсивной работы последних нескольких десятилетий привели к существенному прогрессу в развитии и становлении нового вида таргетной терапии, получившей название радиоиммунотерапия. В настоящее время основные усилия направлены на расширение возможностей использования данного компонента лечения в клинической практике не только у больных с онкогематологическими заболеваниями, но, прежде всего, у пациентов с солидными опухолями. Несмотря на наличие объективных трудностей, активно идет поиск новых таргетных мишеней, разработка новых стратегий в отношении используемых мкАТ, а также выбор лучших комбинаций для создания новых радиофармпрепаратов.

Работа выполнена за счет средств субсидии в рамках реализации Программы повышения конкурентоспособности ТПУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гервас П.А., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Юмов Е.Л., Иванова Ф.Г., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В. Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения таргетных препаратов в онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 2. С. 46–55.
2. Имянитов Е.Н. Общие представления о таргетной терапии // Практическая онкология. 2010. Т. 11, № 3. С. 123–130.
3. Моисеев В.М. Моноклональные антитела в лечении злокачественных опухолей // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 3. С. 148–157.
4. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2011. 518 с.
5. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. 2014.
6. Клинические рекомендации. Онкология / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьялова. М., 2009. 925 с.
7. Abbas N., Heyerdahl H., Bruland O.S., Borrebaek J., Nesland J., Dahle J. Experimental α -particle radioimmunotherapy of breast cancer

using ^{227}Th -labeled p-benzyl-DOTA-trastuzumab // EJNMMI Res. 2011. Vol. 1 (1). P. 18. doi: 10.1186/2191-219X-1-18.

8. Akabani G., Carlin S., Welsh P., Zalutsky M.R. In vitro cytotoxicity of ^{211}At labeled trastuzumab in human breast cancer cell lines: effect of specific activity and HER2 receptor heterogeneity on survival fraction // Nucl. Med. Biol. 2006. Vol. 33 (3). P. 333–347.

9. Baechler S., Hobbs R.F., Jacene H.A., Bochud F.O., Wahl R.L., Sgouros G. Predicting hematologic toxicity in patients undergoing radioimmunotherapy with ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan or ^{131}I -tositumomab // J. Nucl. Med. 2010. Vol. 51 (12). P. 1878–1884. doi: 10.2967/jnumed.110.079947.

10. Behr T.M., Liersch T., Greiner-Bechert L., Griesinger F., Béhé M., Markus P.M., Gratz S., Angerstein C., Brittinger G., Becker H., Goldenberg D.M., Becker W. Radioimmunotherapy of Small Volume Disease of Metastatic Colorectal Cancer // Cancer. 2002. Vol. 94 (4 Suppl.). P. 1373–1381.

11. Behr T.M., Sharkey R.M., Juweid M.E., Dunn R.M., Vagg R.C., Ying Z., Zhang C.H., Swayne L.C., Vardi Y., Siegel J.A., Goldenberg D.M. Phase I/II clinical radioimmunotherapy with an iodine-131-labeled anti-carcinoembryonic antigen murine monoclonal antibody IgG // J. Nucl. Med. 1997. Vol. 38 (6). P. 858–870.

12. Behr T.M., Salib A.L., Liersch T., Béhé M., Angerstein C., Blumenthal R.D., Fayyazi A., Sharkey R.M., Ringe B., Becker H., Wörmann B., Hiddemann W., Goldenberg D.M., Becker W. Radioimmunotherapy of small volume disease of colorectal cancer metastatic to the liver: Preclinical evaluation in comparison to standard chemotherapy and initial results of a phase I clinical study // *Clin. Cancer Res.* 1999. Vol. 5 (10 Suppl.): 3232s-3242s.
13. Bertagnolli M.M. Radioimmunotherapy for Colorectal Cancer // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11 (13). P. 4637-4638.
14. Boerman O.C., Schajik F.G., Oyen W.J., Corstens F.H. Pretargeted Radioimmunotherapy of Cancer: Progress Step by Step // *J. Nucl. Med.* 2003. Vol. 44 (3). P. 400-411.
15. Chakraborti A.K., Garg S.K., Kumar R., Motiwala H.F., Jadharvar P.S. Progress in COX-2 inhibitors: a journey so far // *Curr. Med. Chem.* 2010. Vol. 17 (15). P. 1563-1593.
16. Chen K.T., Lee T.W., Lo J.M. In vivo examination of (188)Re(I)-tricarboxyl-labeled trastuzumab to target HER2-overexpressing breast cancer // *Nucl. Med. Biol.* 2009. Vol. 36 (4). P. 355-361. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2009.01.006.
17. Crow D.M., Williams L., Colcher D., Wong J.Y., Raubitschek A., Shively J.E. Combined radioimmunotherapy and chemotherapy of breast tumors with Y-90-labeled anti-Her2 and anti-CEA antibodies with taxol // *Bioconjug. Chem.* 2005. Vol. 16 (5). P. 1117-1125.
18. Dadachova E., Casadevall A. Radiolabeled antibodies for therapy of infectious diseases // *Microbiol. Spectr.* 2014. Vol. 2 (6). doi: 10.1128/microbiolspec.AID-0023-2014.
19. Dewaraja Y.K., Schipper M.J., Roberson P.L., Wilderman S.J., Amro H., Regan D.D., Koral K.F., Kaminski M.S., Avram A.M. ¹³¹I-tositumomab radioimmunotherapy: initial tumor dose-response results using g3-dimensional dosimetry including radiobiologic modeling // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 51 (7). P. 1155-1162. doi: 10.2967/jnumed.110.075176.
20. Divgi C.R., Scott A.M., Dantis L., Capitelli P., Siler K., Hilton S., Finn R.D., Kemeny N., Kelsen D., Kostakoglu L., Schiom J., Larson S.M. Phase I radioimmunotherapy trial with iodine-131-CC49 in metastatic colon carcinoma // *J. Nucl. Med.* 1995. Vol. 36 (4). P. 586-592.
21. Gregory S.A., Hohloch K., Gisselbrecht C., Tobinai K., Dreyling M. Harnessing the energy: development of radioimmunotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma // *Oncologist.* 2009. Vol. 14 (Suppl 2). P. 4-16. doi: 10.1634/theoncologist.2009-S2-4.
22. Farrokhi S., Ravanbod M.R., Amiri S., Nabipour I., Assadi M. Radioimmunotherapy-based treatment of cancer // *Iran J. Nucl. Med.* 2012. Vol. 20 (1). C. 45-53.
23. Jain M., Gupta S., Kaur S., Ponnusamy M.P., Batra S.K. Emerging Trends for Radioimmunotherapy in Solid Tumors // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2013. Vol. 28 (9). P. 639-650. doi: 10.1089/cbr.2013.1523.
24. Hei T.K., Zhou H., Chai Y., Ponnaiya B., Ivanov V.N. Radiation induced non-targeted response: mechanism and potential clinical implications // *Curr. Mol. Pharmacol.* 2011. Vol. 4 (2). P. 96-105.
25. Kawashima H. Radioimmunotherapy: A Specific Treatment Protocol for Cancer by Cytotoxic Radioisotopes Conjugated to Antibodies // *Scientific World Journal.* 2014. P. 1-10.
26. Kitson S.L., Cuccurullo V., Moody T.S., Mansi L. Radionuclide antibody-conjugates, a targeted therapy towards cancer // *Curr. Radiopharm.* 2013. Vol. 6 (2). P. 57-71.
27. Kohler G., Milstein C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity // *Nature.* 1975. Vol. 256 (5517). P. 495-497.
28. Lane D.M., Eagle K.F., Begent R.H., Hope-Stone L.D., Green A.J., Casey J.L., Keep P.A., Kelly A.M., Ledermann J.A., Glaser M.G. Radioimmunotherapy of metastatic colorectal tumours with iodine-131-labelled antibody to carcinoembryonic antigen: phase I/II study with comparative biodistribution of intact and F(ab)2 antibodies // *Br. J. Cancer.* 1994. Vol. 70 (3). P. 521-525.
29. Liersch T., Meller J., Bittrich M., Kulle B., Becker H., Goldenberg D.M. Update of carcinoembryonic antigen radioimmunotherapy with (131)I-labetuzumab after salvage resection of colorectal liver metastases: Comparison of outcome to a contemporaneous control group // *Ann. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 14 (9). P. 2577-2590.
30. Liersch T., Meller J., Kulle B., Behr T.M., Markus P., Langer C., Ghadimi B.M., Wegener W.A., Kovacs J., Horak I.D., Becker H., Goldenberg D.M. Phase II trial of carcinoembryonic antigen radioimmunotherapy with 131I-labetuzumab after salvage resection of colorectal metastases in the liver: Five-year safety and efficacy results // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (27). P. 6763-6770.
31. Meredith R.F., Buchsbaum D.J., Alvarez R.D., LoBuglio A.F. Brief overview of preclinical and clinical studies in the development of intraperitoneal radioimmunotherapy for ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13 (18 Pt 2): 5643s-5645s.
32. Meredith R.F., Khazaeli M.B., Macey D.J., Grizzle W.E., Mayo M., Schlom J., Russell C.D., LoBuglio A.F. Phase II study of interferon-enhanced ¹³¹I-labeled high affinity CC49 monoclonal antibody therapy in patients with metastatic prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 1999. Vol. 5 (10 Suppl): 3254s-3258s.
33. Murray J.L., Macey D.J., Kasi L.P., Rieger P., Cunningham J., Bhadkamkar V., Zhang H.Z., Schlom J., Rosenblum M.G., Podoloff D.A. Phase II radioimmunotherapy trial with 131I-CC49 in colorectal cancer // *Cancer.* 1994. Vol. 73 (3 Suppl). P. 1057-1066.
34. Nicholson S., Gooden C.S., Hird V., Maraveyas A., Mason P., Lambert H.E., Meares C.F., Epenetos A.A. Radioimmunotherapy after chemotherapy compared to chemotherapy alone in the treatment of advanced ovarian cancer: a matched analysis // *Oncol. Rep.* 1998. Vol. 5 (1). P. 223-266.
35. Palm S., Back T., Claesson I., Danielsson A., Elgqvist J., Frost S., Hultborn R., Jensen H., Lindegren S., Jacobsson L. Therapeutic efficacy of astatine-211-labeled trastuzumab on radioresistant SKOV-3 tumors in nude mice // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 69 (2). P. 572-579.
36. Pouget J.P., Lozza C., Deshayes E., Boudousq V., Navarro-Teulon I. Introduction to radiobiology of targeted radionuclide therapy // *Front. Med. (Lausanne).* 2015. Vol. 2 (12). doi: 10.3389/fmed.2015.00012.
37. Rasaneh S., Rajabi H., Babaei M.H., Dahi F.J. ¹⁷⁷Lu labeling of Herceptin and preclinical validation as a new radiopharmaceutical for radioimmunotherapy of breast cancer // *Nucl. Med. Biol.* 2010. Vol. 37 (8). P. 949-955. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2010.07.001.
38. Richman C.M., De Nardo S.J., O'Grady L.F., De Nardo G.L. Radioimmunotherapy for breast cancer using escalating fractionated doses of 131I-labeled chimeric L6 antibody with peripheral blood progenitor cell transfusions // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55 (23 Suppl.): 5916s-5920s.
39. Schrier D.M., Stemmer S.M., Johnson T., Kasliwal R., Lear J., Matthes S., Taffs S., Dufton C., Glenn S.D., Butchko G., Ceriani R., Rovira D., Bunn P., Shpall E.J., Bearman S.I., Purdy M., Cagnoni P., Jones R.B. High-dose 90Y Mx-diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA)-BrE-3 and autologous hematopoietic stem cell support (AHSCS) for the treatment of advanced breast cancer: a phase I trial // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55 (23 Suppl.). P. 5921s-5924s.
40. Pandit-Taskar N., Jhaveri K., Divgi C. Radioimmunotherapy (RIT) of Cancer // *Indian Journal of Nuclear Medicine.* 2004. Vol. 19 (3). P. 53-67.
41. Taylor-Papadimitriou J., Burchell J., Miles D.W., Dalziel M. MUC1 and cancer Biochemical et Biophysical Acta (BBA) // *Molecular Basis of Disease.* 1999. Vol. 1455 (2-3). P. 301-313.
42. Tempero M., Lechner P., Baranowska-Kortylewicz J., Harrison K., Augustine S., Schlom J., Anderson J., Wisecarver J., Colcher D. High-dose therapy with 90Yttrium-labeled monoclonal antibody CC49: a phase I trial // *Clin. Cancer Res.* 2000. Vol. 6 (8). P. 3095-3102.
43. Tomblyn M.B., Katin M.J., Wallner P.E. The New Golden Era for Radioimmunotherapy: Not Just for Lymphomas Anymore // *Cancer Control.* 2013. Vol. 20 (1). P. 60-71.
44. Wheeler R.H., Meredith R.F., Saleh M.N. A phase II trial of IL-1+ radioimmunotherapy (RIT) in patients with metastatic colon cancer // *J. Clin. Oncol.* 1994. Vol. 13. Abstract 959.
45. Schaefer N.G., Huang P., Buchanan J.W., Wahl R.L. Radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma: opinions of nuclear medicine physicians and radiation oncologists // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52 (5). P. 830-838. doi: 10.2967/jnumed.110.085589.
46. Wang C.K. The progress of radiobiological models in modern radiotherapy with emphasis on the uncertain tissue // *Mutat. Res.* 2010. Vol. 704 (1-3). P. 175-181. doi: 10.1016/j.mrev.2010.02.001.

Поступила 10.11.15.

Принята в печать 21.01.16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности, руководитель отделения радионуклидной диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6301-3612.

Брагина Ольга Дмитриевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Национальный исследовательский Томский политехнический университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: rungis@mail.ru. SPIN-код: 7961-5918.

Синилкин Иван Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 7254-3474.

Тицкая Анна Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: tickayaaa@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9110-1730.

Зельчан Роман Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: r.zelchan@yandex.ru. SPIN-код: 2255-5282.

RADIOIMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF MALIGNANCIES

V.I. Chernov^{1,2}, O.D. Bragina², I.G. Sinilkin^{1,2}, A.A. Titskaya^{1,2}, R.V. Zelchan^{1,2}

Tomsk Cancer Research Institute¹

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk²

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

30, Lenina Avenue, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: tpu@tpu.ru²

Abstract

This review presents information about one of the promising areas of targeted therapy in modern oncology, which is called radioimmunotherapy. Particular attention is paid to the possibility of clinical application of this type of systemic treatment for patients with both hematologic malignancies and solid tumors.

Key words: radioimmunotherapy, monoclonal antibodies, radionuclides, solid tumors.

REFERENCES

- Gervas P.A., Litviakov N.V., Popova N.O., Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Yumov E.L., Ivanova F.G., Cheremisina O.V., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdyntseva N.V. Problem and perspective to improve molecular testing to choose appropriate target therapy // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 2. P. 46–55. [in Russian]
- Imyanitov E.N. General principles of targeted therapy // *Practical Oncology*. 2010. Vol. 11 (3). P. 123–130. [in Russian]
- Moiseenko V.M. Monoclonal antibody in treatment of malignancies // *Practical oncology*. 2003. Vol. 4 (3). P. 148–157. [in Russian]
- Guidelines for chemotherapy of neoplastic diseases / Ed. by N.I. Perevodchikova. M., 2011. 518 p. [in Russian]
- Practical recommendations for drug treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology, 2014. [in Russian]
- Clinical recommendation. *Oncology* / Ed. by V.I. Chissov, S.L. Daryalova. M., 2009. 925 p. [in Russian]
- Abbas N., Heyerdahl H., Bruland O.S., Borrebæk J., Nesland J., Dahle J. Experimental α -particle radioimmunotherapy of breast cancer using ²²⁷Th-labeled p-benzyl-DOTA-trastuzumab // *EJNMMI Res*. 2011. Vol. 1 (1). P. 18. doi: 10.1186/2191-219X-1-18.
- Akabani G., Carlin S., Welsh P., Zalutsky M.R. In vitro cytotoxicity of ²¹¹At labeled trastuzumab in human breast cancer cell lines: effect of specific activity and HER2 receptor heterogeneity on survival fraction // *Nucl. Med. Biol.* 2006. Vol. 33 (3). P. 333–347.
- Baechler S., Hobbs R.F., Jacene H.A., Bochud F.O., Wahl R.L., Sgouros G. Predicting hematologic toxicity in patients undergoing radioimmunotherapy with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan or ¹³¹I-tositumomab // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 51 (12). P. 1878–1884. doi: 10.2967/jnumed.110.079947.
- Behr T.M., Liersch T., Greiner-Bechert L., Griesinger F., Béhé M., Markus P.M., Gratz S., Angerstein C., Brittinger G., Becker H., Goldenberg D.M., Becker W. Radioimmunotherapy of Small Volume Disease of Metastatic Colorectal Cancer // *Cancer*. 2002. Vol. 94 (4 Suppl.). P. 1373–1381.
- Behr T.M., Sharkey R.M., Juweid M.E., Dunn R.M., Vagg R.C., Ying Z., Zhang C.H., Swayne L.C., Vardi Y., Siegel J.A., Goldenberg D.M. Phase I/II clinical radioimmunotherapy with an iodine-131-labeled anti-carcinoembryonic antigen murine monoclonal antibody IgG // *J. Nucl. Med.* 1997. Vol. 38 (6). P. 858–870.
- Behr T.M., Salih A.L., Liersch T., Béhé M., Angerstein C., Blumenthal R.D., Fayyazi A., Sharkey R.M., Ringe B., Becker H., Wörmann B., Hidde-mann W., Goldenberg D.M., Becker W. Radioimmunotherapy of small volume disease of colorectal cancer metastatic to the liver: Preclinical evaluation in comparison to standard chemotherapy and initial results of a phase I clinical study // *Clin. Cancer Res.* 1999. Vol. 5 (10 Suppl.): 3232s–3242s.
- Bertagnolli M.M. Radioimmunotherapy for Colorectal Cancer // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11 (13). P. 4637–4638.
- Boerman O.C., Schaijk F.G., Oyen W.J., Corstens F.H. Pretargeted Radioimmunotherapy of Cancer: Progress Step by Step // *J. Nucl. Med.* 2003. Vol. 44 (3). P. 400–411.
- Chakraborti A.K., Garg S.K., Kumar R., Motiwala H.F., Jadhavar P.S. Progress in COX-2 inhibitors: a journey so far // *Curr. Med. Chem.* 2010. Vol. 17 (15). P. 1563–1593.
- Chen K.T., Lee T.W., Lo J.M. In vivo examination of (188)Re(1)-tricarboxyl-labeled trastuzumab to target HER2-overexpressing breast cancer // *Nucl. Med. Biol.* 2009. Vol. 36 (4). P. 355–361. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2009.01.006.
- Crow D.M., Williams L., Colcher D., Wong J.Y., Raubitschek A., Shively J.E. Combined radioimmunotherapy and chemotherapy of breast tumors with Y-90-labeled anti-Her2 and anti-CEA antibodies with taxol // *Bioconjug. Chem.* 2005. Vol. 16 (5). P. 1117–1125.
- Dadachova E., Casadevall A. Radiolabeled antibodies for therapy of infectious diseases // *Microbiol. Spectr.* 2014. Vol. 2 (6). doi: 10.1128/microbiolspec.AID-0023-2014.
- Dewaraja Y.K., Schipper M.J., Roberson P.L., Wilderman S.J., Amro H., Regan D.D., Koral K.F., Kaminski M.S., Avram A.M. ¹³¹I-tositumomab radioimmunotherapy: initial tumor dose-response results using g3-dimensional dosimetry including radiobiologic modeling // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 51 (7). P. 1155–1162. doi: 10.2967/jnumed.110.075176.
- Divgi C.R., Scott A.M., Dantis L., Capitelli P., Siler K., Hilton S., Finn R.D., Kemeny N., Kelsen D., Kostakoglu L., Schiom J., Larson S.M. Phase I radioimmunotherapy trial with iodine-131-CC49 in metastatic colon carcinoma // *J. Nucl. Med.* 1995. Vol. 36 (4). P. 586–592.
- Gregory S.A., Hohloch K., Gisselbrecht C., Tobinai K., Dreyling M. Harnessing the energy: development of radioimmunotherapy for patients with non Hodgkin's lymphoma // *Oncologist*. 2009. Vol. 14 (Suppl 2). P. 4–16. doi: 10.1634/theoncologist.2009-S2-4.
- Farrokhi S., Ravanbod M.R., Amiri S., Nabipour I., Assadi M. Radioimmunotherapy-based treatment of cancer // *Iran J. Nucl. Med.* 2012. Vol. 20 (1). C.45–53.
- Jain M., Gupta S., Kaur S., Ponnusamy M.P., Batra S.K. Emerging Trends for Radioimmunotherapy in Solid Tumors // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2013. Vol. 28 (9). P. 639–650. doi: 10.1089/cbr.2013.1523.
- Hei T.K., Zhou H., Chai Y., Ponnaiya B., Ivanov V.N. Radiation induced non-targeted response: mechanism and potential clinical implications // *Curr. Mol. Pharmacol.* 2011. Vol. 4 (2). P. 96–105.
- Kawashima H. Radioimmunotherapy: A Specific Treatment Protocol for Cancer by Cytotoxic Radioisotopes Conjugated to Antibodies // *Scientific World Journal*. 2014. P. 1–10.
- Kitson S.L., Cuccurullo V., Moody T.S., Mansi L. Radionuclide antibody-conjugates, a targeted therapy towards cancer // *Curr. Radiopharm.* 2013. Vol. 6 (2). P. 57–71.
- Kohler G., Milstein C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity // *Nature*. 1975. Vol. 256 (5517). P. 495–497.

28. Lane D.M., Eagle K.F., Begent R.H., Hope-Stone L.D., Green A.J., Casey J.L., Keep P.A., Kelly A.M., Ledermann J.A., Glaser M.G. Radioimmunotherapy of metastatic colorectal tumours with iodine-131-labelled antibody to carcinoembryonic antigen: phase I/II study with comparative biodistribution of intact and F(ab)2 antibodies // *Br. J. Cancer*. 1994. Vol. 70 (3). P. 521–525.
29. Liersch T., Meller J., Bittrich M., Kulle B., Becker H., Goldenberg D.M. Update of carcinoembryonic antigen radioimmunotherapy with (131) I-labetuzumab after salvage resection of colorectal liver metastases: Comparison of outcome to a contemporaneous control group // *Ann. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 14 (9). P. 2577–2590.
30. Liersch T., Meller J., Kulle B., Behr T.M., Markus P., Langer C., Ghadimi B.M., Wegener W.A., Kovacs J., Horak I.D., Becker H., Goldenberg D.M. Phase II trial of carcinoembryonic antigen radioimmunotherapy with 131I-labetuzumab after salvage resection of colorectal metastases in the liver: Five-year safety and efficacy results // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (27). P. 6763–6770.
31. Meredith R.F., Buchsbaum D.J., Alvarez R.D., LoBuglio A.F. Brief overview of preclinical and clinical studies in the development of intraperitoneal radioimmunotherapy for ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13 (18 Pt 2): 5643s–5645s.
32. Meredith R.F., Khazaeli M.B., Macey D.J., Grizzle W.E., Mayo M., Schlom J., Russell C.D., LoBuglio A.F. Phase II study of interferon-enhanced ¹³¹I-labeled high affinity CC49 monoclonal antibody therapy in patients with metastatic prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 1999. Vol. 5 (10 Suppl): 3254s–3258s.
33. Murray J.L., Macey D.J., Kasi L.P., Rieger P., Cunningham J., Bhadkamkar V., Zhang H.Z., Schlom J., Rosenblum M.G., Podoloff D.A. Phase II radioimmunotherapy trial with 131I-CC49 in colorectal cancer // *Cancer*. 1994. Vol. 73 (3 Suppl). P. 1057–1066.
34. Nicholson S., Gooden C.S., Hird V., Maraveyas A., Mason P., Lambert H.E., Meares C.F., Epenetos A.A. Radioimmunotherapy after chemotherapy compared to chemotherapy alone in the treatment of advanced ovarian cancer: a matched analysis // *Oncol. Rep.* 1998. Vol. 5 (1). P. 223–266.
35. Palm S., Back T., Claesson I., Danielsson A., Elgqvist J., Frost S., Hultborn R., Jensen H., Lindegren S., Jacobsson L. Therapeutic efficacy of astatine-211-labeled trastuzumab on radioresistant SKOV-3 tumors in nude mice // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 69 (2). P. 572–579.
36. Pouget J.P., Lozzal C., Deshayes E., Boudousq V., Navarro-Teulon I. Introduction to radiobiology of targeted radionuclide therapy // *Front. Med. (Lausanne)*. 2015. Vol. 2 (12). doi: 10.3389/fmed.2015.00012.
37. Rasanah S., Rajabi H., Babaei M.H., Doha F.J. ¹⁷⁷Lu labeling of Herceptin and preclinical validation as a new radiopharmaceutical for radioimmunotherapy of breast cancer // *Nucl. Med Biol.* 2010. Vol. 37 (8). P. 949–955. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2010.07.001.
38. Richman C.M., De Nardo S.J., O'Grady L.F., De Nardo G.L. Radioimmunotherapy for breast cancer using escalating fractionated doses of ¹³¹I-labeled chimeric L6 antibody with peripheral blood progenitor cell transfusions // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55 (23 Suppl.): 5916s–5920s.
39. Schrier D.M., Stemmer S.M., Johnson T., Kasliwal R., Lear J., Matthes S., Taffs S., Dufton C., Glenn S.D., Butchko G., Ceriani R., Rovira D., Bunn P., Shpall E.J., Bearman S.I., Purdy M., Cagnoni P., Jones R.B. High-dose ⁹⁰Y-Mx-diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA)-BrE-3 and autologous hematopoietic stem cell support (AHSCS) for the treatment of advanced breast cancer: a phase I trial // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55 (23 Suppl.). P. 5921s–5924s.
40. Pandit-Taskar N., Jhaveri K., Divgi C. Radioimmunotherapy (RIT) of Cancer // *Indian Journal of Nuclear Medicine*. 2004. Vol. 19 (3). P. 53–67.
41. Taylor-Papadimitriou J., Burchell J., Miles D.W., Dalziel M. MUC1 and cancer Biochemical et Biophysical Acta (BBA) // *Molecular Basis of Disease*. 1999. Vol. 1455 (2–3). P. 301–313.
42. Tempero M., Lechner P., Baranowska-Kortylewicz J., Harrison K., Augustine S., Schlom J., Anderson J., Wisecarver J., Colcher D. High-dose therapy with ⁹⁰Yttrium-labeled monoclonal antibody CC49: a phase I trial // *Clin. Cancer Res.* 2000. Vol. 6 (8). P. 3095–3102.
43. Tomblyn M.B., Katin M.J., Wallner P.E. The New Golden Era for Radioimmunotherapy: Not Just for Lymphomas Anymore // *Cancer Control*. 2013. Vol. 20 (1). P. 60–71.
44. Wheeler R.H., Meredith R.F., Saleh M.N. A phase II trial of IL-1+ radioimmunotherapy (RIT) in patients with metastatic colon cancer // *J. Clin. Oncol.* 1994. Vol. 13. Abstract 959.
45. Schaefer N.G., Huang P., Buchanan J.W., Wahl R.L. Radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma: opinions of nuclear medicine physicians and radiation oncologists // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52 (5). P. 830–838. doi: 10.2967/jnumed.110.085589.
46. Wang C.K. The progress of radiobiological models in modern radiotherapy with emphasis on the uncertain tissue // *Mutat. Res.* 2010. Vol. 704 (1–3). P. 175–181. doi: 10.1016/j.mrr.2010.02.001.

Received 10.11.15.
Accepted 21.01.16.

ABOUT THE AUTHORS

Chernov Vladimir I., MD, DSc, Professor, Deputy Director for Science and Innovation, Head of Nuclear Medicine Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 6301-3612.

Bragina Olga D., MD, PhD, Researcher, National Research Polytechnic University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: rungis@mail.ru. SPIN-code: 7961-5918.

Sinilkin Ivan G., MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 7254-3474.

Titskaya Anna A., MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: tickayaaa@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9110-1730.

Zelchan Roman V., MD, PhD, radiologist, Nuclear Medicine Department, Tomsk Cancer Research Institute, Nuclear Medicine Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: r.zelchan@yandex.ru. SPIN-code: 2255-5282.

НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ ШВОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ф.Ш. Ахметзянов^{1,2}, В.И Егоров¹

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань¹

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань²

420012, г. Казань, ул. Бултерева, 49, e-mail: drvasiliy21@gmail.com¹

Аннотация

Одним из грозных осложнений после внутрибрюшной резекции прямой кишки является несостоятельность швов колоректального анастомоза, частота которой достигает до 40 %. Летальность при несостоятельности швов колоректального анастомоза может достигать до 39 %, а при расположении анастомоза в брюшной полости – более 90 %. В обзоре литературы показана актуальность проблемы несостоятельности швов колоректального анастомоза. Необходимы новые методы профилактики и лечения данного осложнения. Практически во всех исследованиях высота расположения опухоли и анастомоза от ануса является фактором риска развития несостоятельности швов колоректального анастомоза. По остальным факторам однозначного вывода нет.

Ключевые слова: несостоятельность швов, колоректальный анастомоз, факторы риска, дренирование.

Радикальная операция остается «золотым» стандартом при лечении рака прямой кишки (РПК). Более чем 100-летняя история хирургии РПК не смогла разрешить все имеющиеся проблемы, такие как высокая частота гнойно-септических осложнений и несостоятельность швов колоректального анастомоза. В литературе имеется значительный разброс мнений относительно частоты послеоперационных осложнений при РПК, что обусловлено разной степенью оснащенности учреждений, занимающихся хирургическим лечением этой патологии, различной техникой выполнения операций, способом формирования анастомозов, ведением послеоперационного периода. Частота гнойно-септических осложнений, по данным литературы, составляет 6–25 % [3, 17, 26, 45]. Частота несостоятельности швов колоректальных анастомозов (НШКРА), по данным различных авторов, составляет от 6 до 40 % [2, 8, 17, 19, 44, 48]. Послеоперационная летальность при этом достигает до 40 % [25, 32, 35, 36, 38, 42]. В связи с этим распространено использование превентивных кишечных стом для временного выключения зоны анастомоза от пассажа каловых масс. Частота наложения таких стом достигает до 84 % [1, 9, 12].

Для понимания сути проблемы НШКРА необходим анализ факторов, способствующих их развитию. Основой причиной НШКРА всегда считалось нарушение кровоснабжения и развитие ишемии в зоне анастомоза [15, 18]. В исследовании А.А. Хожяева [18] установлено, что

перевязка верхних и средних прямокишечных сосудов с тотальной мезоректумэктомией не ведет к летальным ишемическим явлениям и некрозу культи прямой кишки, так как внутриорганные анастомозы нижних прямокишечных сосудов обеспечивают достаточный кровоток, что подтверждается микроскопическим исследованием зоны анастомоза на различных сроках и отсутствием несостоятельности швов КРА.

К. Ноjo et al. считают, что нарушение кровоснабжения происходит при выполнении расширенной лимфаденэктомии (ЛАЭ), при которой пересекается нижняя брыжеечная артерия [29]. По мнению авторов, сохранение данной артерии не позволяет проводить ЛАЭ в адекватном объеме. Для определения зоны адекватного кровоснабжения М.Д. Jafari et al. предложили использовать инфракрасную лапароскопию с индоцином зеленым [31]. Данные о применении этого метода можно встретить и в работах других авторов [24, 34]. Применяя лазерную флюоресцентную ангиографию, S. Kudsus et al. [34] статистически достоверно снизили НШКРА с 7,5 до 3,5 %. Л.П. Котельникова и др. установили, что применение прецизионной термометрии в дооперационном периоде у больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями толстой кишки в 77 % случаев позволяет обнаружить нарушения эндотелиального механизма регуляции сосудистого русла (эндотелиальная дисфункция), при котором в 83 % случаев зарегистрированы осложнения в раннем послеоперационном периоде.

перационном периоде [21]. R. Warschkow et al. на основании анализа лечения 527 пациентов, подвергнутых внутрибрюшной резекции прямой кишки по поводу рака, статистически достоверным фактором, влияющим на развитие НШКРА, назвали интраоперационную кровопотерю и высоту расположения опухоли от ануса [44].

П.В. Царьков и др. на основании данных анализа пациентов с РПК, подвергнутых внутрибрюшной резекции, статистически достоверными факторами назвали мужской пол и низкую переднюю резекцию [20]. Несостоятельность аппаратного анастомоза возникала в 3,5 раза чаще у пациентов мужского пола и в два раза чаще у пациентов с низкой передней резекцией прямой кишки. При сравнительном исследовании строения прямой кишки у мужчин и женщин авторы выявили значимые различия в толщине внутреннего сфинктера и общей толщине кишечной стенки по передней полуокружности в сравнении с задней и боковой стенками. По их мнению, именно это явилось причиной более частого развития несостоятельности швов низких анастомозов у мужчин.

Л.П. Котельникова и др. при анализе факторов риска несостоятельности швов толстокишечных анастомозов установили, что частота ее развития не зависит от пола, возраста, техники наложения толстокишечного соустья, формирования разгрузочной колостомы, содержания фибриногена и общего белка крови до операции и вида предоперационной подготовки [21]. Ими установлена лишь статистически достоверная взаимосвязь между несостоятельностью швов толстокишечного анастомоза и уровнем его наложения ($p=0,05$). Чем ниже был расположен анастомоз, тем чаще возникала его несостоятельность. В то же время С.Р. Asteria et al. при анализе результатов оперативного лечения 520 больных РПК установили, что возраст, опыт хирурга, ожирение, алиментарная недостаточность являются факторами развития НШКРА [22]. Влияние нутритивного статуса (протеинемия ниже 60 г/л) пациента на развитие НШКРА подтверждено в ряде исследований [49]. По данным Е. Aytac et al. [23], М.И. Kim et al. [33], ожирение (ИМТ более 25–30 кг/м²) является значимым фактором риска развития НШКРА. Вопрос о влиянии предоперационного специализированного лечения остается спорным [3]. Так, при анализе данных 110 212 пациентов, проведенном Н.С. Pommergaard et al. [41], установлено влияние лучевой терапии на развитие НШКРА, в то время как В. Garlipp et al. [27] не выявили связи развития НШКРА и химиолучевой терапии, которая проводилась 2 085 пациентам.

При изучении литературы, посвященной влиянию подготовки толстой кишки на развитие НШКРА, также получены противоречивые результаты. К.Ф. Guenaga et al. установили, что подготовка толстой кишки не снижает частоту развития НШКРА [28].

С широким внедрением в клиническую практику циркулярных сшивающих аппаратов выросла доля сфинктеросохраняющих операций, в том числе и с формированием ультранизких анастомозов и сохранением пассажа содержимого толстой кишки. На основании Кокрановского обзора при сравнении ближайших результатов ручного и аппаратного колоректального анастомозов статистически достоверных различий в частоте развития НШКРА не было выявлено [37].

При изучении вопроса о влиянии клеев, защитных пленок и других средств на предотвращение НШКРА значимых различий не выявлено [30, 39, 43]. Однако у пациентов, которым применялась пленка ЭСБАДХ, частота недостаточности была в 2 раза ниже – 7,6 против 16,5 % [13].

В отечественной и зарубежной литературе наиболее часто встречаются следующие виды внутрибрюшных резекций: 1) «высокая» – анастомоз расположен выше 10 см от ануса; 2) «низкая» – анастомоз в 6–10 см от ануса; 3) «ультранизкая» – анастомоз ниже 6 см от ануса [40]. При этом многими авторами отмечается, что риск развития несостоятельности швов анастомозов особенно высок при расположении анастомоза на высоте ниже 6 см от анокутанной линии [46].

С появлением методов аппаратного формирования колоректального анастомоза частота сфинктеросохраняющих операций при РПК значительно выросла, вместе с этим увеличилась доля формирования кишечных стом. По данным С.В. Васильева и др. [9], частота формирования превентивных кишечных стом при сфинктеросохраняющих операциях на прямой кишке составила 37 %, однако в группе стомированных больных осложнения, связанные с несостоятельностью, встречались реже. Причем частота несостоятельности швов анастомозов практически не отличалась в группах со стомами и без стом (7,1–7,6 %). В группе стомированных пациентов характерным являлось наличие осложнений, связанных со стомами, – в 26,4 %. Почти 70 % пациентов из группы без стом по поводу несостоятельности швов анастомоза выполнялась повторная операция по наложению разгрузочных кишечных стом (37,5 %) или разъединение анастомоза с выведением одноствольной колостомы (62,5 %).

После наложения превентивных кишечных стом отмечается дезадаптация I–II степени по качеству жизни у стомированных пациентов. Осложнения, связанные с превентивными кишечными стомами, составили 8,6 %, а частота осложнений после реконструктивного этапа лечения – 12,6 % (в 1,6 % случаев наступила несостоятельность швов анастомоза с летальным исходом). Наложение превентивных кишечных стом рассматривается авторами как вмешательство, позволяющее избежать последствий несостоятельности швов анастомоза [10]. П.В. Царьков и др. [20] при внутрибрюшных резекциях прямой

кишки в 47,9 % случаев применяли превентивную кишечную стому, а при низких внутрибрюшных резекциях – в 100 %. При этом частота несостоятельности швов при низких внутрибрюшных резекциях достигала до 15 %. Поэтому для профилактики угрожающих жизни осложнений в виде инфицирования малого таза или брюшной полости вследствие НШКРА авторы рекомендуют формирование превентивных кишечных стом. А.И. Абелевич и др. [1] при внутрибрюшных резекциях в 84,2 % формировали превентивную кишечную стому, отдавая предпочтение трансверзостоме, что обеспечивает меньшую выраженность клинических проявлений при развитии в случаях НШКРА, но не снижает частоту подобных осложнений. По данным А.Е. Ем и др. [12], при сравнительной оценке пациентов после внутрибрюшных резекций прямой кишки со сформированной превентивной кишечной стомой и без нее различий в частоте НШКРА не получено.

Альтернативой превентивным кишечным стомам в литературе предлагают трансанальное дренирование, при котором дренаж устанавливается выше КРА. По данным L. Xiao et al. [47] и W.T. Zhao et al. [50], применение данной методики статистически значимо снижает риск развития НШКРА с 9,6 до 4 % и с 11,7 до 2,5 % соответственно. В.С. Грошилин и др. предлагают данный способ сочетать с непрерывным введением, через трансанальную двухпросветную трубку типа Саратога, суспензии рифаксимины в течение первых суток после операции, а затем 3 раза по 3 ч в сутки – до появления активной перистальтики кишечника [11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Абелевич А.И., Комаров Д.В., Ларин А.А., Дезорцев И.Л., Паченкер Е.Н. Низкая передняя резекция прямой кишки // Хирургия. 2008. № 6. С. 63–66.
2. Александров В.Б. Рак прямой кишки. М., 2001. 208 с.
3. 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.
4. Ахметзянов Ф.Ш., Шайхутдинов Н.Т., Ахметзянова Ф.Ф., Валиев Н.А., Шемеунова З.Н., Егоров В.И. Аспирационное дренирование полости малого таза как способ консервативного лечения несостоятельности швов низкорасположенного колоректального анастомоза // Онкологическая колопроктология. 2015. № 1. С. 43–48.
5. Ахметзянов Ф.Ш., Шайхутдинов Н.Т., Валиев Н.А., Шемеунова З.Н., Егоров В.И. Аспирационное дренирование в профилактике послеоперационных гнойных осложнений при брюшно-анальной резекции прямой кишки // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96. № 6. С. 935–939.
6. Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И., Шайхутдинов Н.Т., Струнkin В.В., Рувинский Д.М., Ахметзянова Ф.Ф. Аспирационное забрюшинное дренирование полости малого таза как способ консервативного лечения несостоятельности швов «низкого» колоректального анастомоза // Поволжский онкологический вестник. 2015. № 4. С. 10–16.
7. Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И., Шайхутдинов Н.Т., Ахметзянова Ф.Ф., Ахметзянова А.Ф. Дренирование полости малого таза через забрюшинное пространство при операциях на органах малого таза // Российский онкологический журнал. 2015. Т. 20. № 5. С. 22–27.
8. Бутенко А.В., Разбирин В.Н. Рак прямой кишки. Современные направления и тенденции в лечении (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 6. С. 83–89.
9. Васильев С.В., Григорян В.В., Ем А.Е., Седнев А.В., Васильев А.С. Применение проективной илеостомии в хирургическом лечении рака прямой кишки // Актуальные проблемы колопроктологии. Тезисы докладов научной конференции с международным участием. М., 2005. С. 176–177.
10. Воробьев Г.И., Севостьянов С.И., Чернышов С.В. Выбор оптимального вида превентивной кишечной стомы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. Т. 17, № 2. С. 69–74.
11. Грошилин В.С., Султанмуратов М.И., Харагезов А.Д., Хоронько Р.Ю. Патент РФ на изобретение № 2523822. Способ послеоперационной профилактики несостоятельности толсто-толстокишечного анастомоза. 2014 г.
12. Ем А.Е., Васильев С.В., Григорян В.В., Попов Д.Е. Применение превентивных кишечных стом в хирургическом лечении рака прямой кишки // Вопросы онкологии. 2007. № 4. С. 484–486.
13. Ермаков Д.Ф. Факторы риска несостоятельности аппаратного анастомоза после передней резекции прямой кишки: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
14. Одарюк Т.С. Хирургия рака прямой кишки. М., 2005. 255 с.
15. Татарин В.С. Гнойные осложнения сфинктеросохраняющих операций у больных раком прямой кишки (диагностика, лечение, профилактика): Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
16. Клиническая оперативная колопроктология: руководство для врачей / Под ред. В.Д. Федорова, Г.И. Воробьева, В.Л. Ривкина. М., 994. 432 с.
17. Ханевич М.Д., Шаолин М.А., Зязин А.А. Колоректальный рак: подготовка толстой кишки к операции. М.; Петрозаводск, 2003. 136 с.
18. Хожжаев А.А. Тотальная мезоректумэктомия в органосохраняющей хирургии рака прямой кишки (Экспериментально-клиническое исследование) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. Т. 18, № 1. С. 56–58.
19. Холдин С.А. Новообразования прямой и сигмовидной кишки. М., 1977. 504 с.
20. Царьков П.В., Кравченко А.Ю., Тулина И.А., Цугуля П.Б. Всегда ли формирование аппаратного анастомоза при передней резекции гарантирует восстановление непрерывности кишечника? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012. Т. 22, № 4. С. 73–80.

Заключение

Таким образом, у большинства авторов достоверным фактором, влияющим на развитие НШКРА, является высота расположения опухоли и КРА от ануса. Некоторые выводы у различных авторов разнятся, а иногда и противоречат друг другу. Высокая частота НШКРА (особенно при «низких» и «ультранизких» внутрибрюшных резекциях) заставляет искать пути предупреждения и лечения данного грозного осложнения. Этим и объясняется широкое распространение формирования превентивных кишечных стом. По данным большинства авторов [1, 9, 10, 12, 20], превентивные кишечные стомы не влияют на частоту развития НШКРА, а только способствуют профилактике грозных осложнений, непосредственно связанных с данной патологией. Применение превентивных кишечных стом само по себе способствует возникновению дополнительных осложнений, непосредственно связанных как с ее формированием, так и с ликвидацией [9, 10, 20]. Одним из основополагающих моментов в хирургическом лечении РПК является дренирование полости малого таза. Промежностное дренирование [14, 16] полости малого таза, по нашему мнению, имеет значительные недостатки [4–7]. В нашей клинике разработаны альтернатива промежностному дренированию полости малого таза и способ консервативного лечения НШКРА, благодаря которым нам удалось отказаться от формирования превентивных кишечных стом и повторных операций в связи с НШКРА [5–7].

21. Шамрова Н.А. Прогнозирование, профилактика и лечение несостоятельности толстокишечных анастомозов: Дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2012.
22. Asteria C.R., Gagliardi G., Pucciarelli S., Romano G., Infantino A., La Torre F., Tonelli F., Martin F., Pulica C., Ripetti V., Diana G., Amicucci G., Carlini M., Sommariva A., Vinciguerra G., Poddie D.B., Amato A., Bassi R., Galleano R., Veronese E., Mancini S., Pescio G., Occelli G.L., Bracchitta S., Castagnola M., Pontillo T., Cimmino G., Prati U., Vincenti R. Anastomotic leaks after anterior resection for mid and low rectal cancer: survey of the Italian of Colorectal Surgery // *Tech. Coloproctol.* 2008. Vol. 12 (2). P. 103–110. doi: 10.1007/s10151-008-0407-9.
23. Aytac E., Lavery I.C., Kalady M.F., Kiran R.P. Impact of obesity on operation performed, complications, and long-term outcomes in terms of restoration of intestinal continuity for patients with mid and low rectal cancer // *Dis. Colon. Rectum.* 2013. Vol. 56 (6). P. 689–697. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182880ffa.
24. Carus T., Dammer R. Laparoscop fluorescence angiography with indocyanine green to control the perfusion of colorectal anastomoses intraoperatively // *Surg. Technol. Int.* 2012 Vol. 22. P. 27–32.
25. Caulfield H., Hyman N.H. Anastomotic Leak After Low Anterior Resection. A Spectrum of Clinical Entities // *JAMA Surg.* 2013. Vol. 148 (2). P. 177–182. doi: 10.1001/jamasurgery.2013.413.
26. Center M., Siegel R., Jemal A. Global Cancer Facts & Figures 2010 // *Amer. Cancer Society.* 2011. 58 p.
27. Garlipp B., Ptok H., Schmidt U., Meyer F., Gastinger I., Lipfert H. Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma: effects on anastomotic leak rate and postoperative bladder dysfunction after non-emergency sphincter-preserving anterior resection. Results of the Quality Assurance in Rectal Cancer Surgery multicenter observational trial // *Langenbecks Arch Surg.* 2010. Vol. 395 (8). P. 1031–1038. doi: 10.1007/s00423-010-0708-0.
28. Guenaga K.F., Matos D., Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 7 (9): CD001544. doi: 10.1002/14651858.CD001544.pub4.
29. Hojo K., Kojama Y., Moriya Y. Lymphatic spread and its prognostic value in patients with rectal cancer // *Amer. J. Surg.* 1982. Vol. 144 (3). P. 350–354.
30. Huh J.W., Kim H.R., Kim Y.J. Anastomotic leakage after laparoscopic resection of rectal cancer: the impact of fibrin glue // *Am J. Surg.* 2010. Vol. 199 (4). P. 435–441. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.01.018.
31. Jafari M.D., Lee K.H., Halabi W.J., Mills S.D., Carmichael J.C., Stamos M.J., Pigazzi A. The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery // *Surg. Endosc.* 2013. Vol. 27 (8). P. 3003–3008. doi: 10.1007/s00464-013-2832-8.
32. Kang C.Y., Halabi W.J., Chaudhry O.O., Nguyen V., Pigazzi A., Carmichael J.C., Mills S., Stamos M.J. Risk Factors for Anastomotic Leakage After Anterior Resection for Rectal Cancer // *JAMA Surg.* 2013. Vol. 148 (1). P. 65–71. doi: 10.1001/2013.jamasurg.2.
33. Kim M.J., Shin R., Oh H.K., Park J.W., Jeong S.Y., Park J.G. The impact of heavy smoking on anastomotic leakage and stricture after low anterior resection in rectal cancer patients // *World J. Surg.* 2011. Vol. 35 (12). P. 2806–2810. doi: 10.1007/s00268-011-1286-1.
34. Kudsus S., Roesel C., Schachtrupp A., Höer J.J. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage // *Langenbecks Arch. Surg.* 2010. Vol. 395 (8). P. 1025–1030. doi: 10.1007/s00423-010-0699-x.
35. Lee M.R., Hong C.W., Yoon S.N., Lim S.B., Park K.J., Park J.G. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer // *Hepatogastroenterology.* 2006. Vol. 53 (71). P. 682–686.
36. Lim M., Akhtar S., Sasapu K., Harris K., Burke D., Sagar P., Finan P. Clinical and subclinical leaks after low colorectal anastomosis: a clinical and radiologic study // *Dis. Colon Rectum.* 2006. Vol. 49 (10). P. 1611–1619.
37. Neutzing C.B., Lustosa S.A., Proenca I.M., da Silva E.M., Matos D. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. 2: CD003144. doi: 10.1002/14651858.CD003144.pub2.
38. Pakkaste T.E., Luukkonen P.E., Järvinen H.J. Anastomotic leakage after anterior resection of the rectum // *Eur. J. Surg.* 1994. Vol. 160 (5). P. 293–297.
39. Parker M.C., Pohlen U., Borel Rinkes I.H., Delvin T. The application of TachoSil® for sealing colorectal anastomosis: a feasibility study // *Colorectal Dis.* 2013. Vol. 15 (2). P. 252–257. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03144.x.
40. Polglase A.L., McMurrick P.J., Tremayne A.B., Bhathal P.S. Local Recurrence After Curative Anterior Resection with Principally Blunt Dissection for Carcinoma of the Rectum and Rectosigmoid // *Dis Colon Rectum.* 2001. Vol. 44 (7). P. 947–954.
41. Pommergaard H.C., Gessler B., Burchardt J., Angenete E., Haglund E., Rosenberg J. Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis // *Colorectal Dis.* 2014. Vol. 16 (9). P. 662–671. doi: 10.1111/codi.12618.
42. Taflampas P., Christodoulakis M., Tsiftsis D.D. Anastomotic Leakage After Low Anterior Resection for Rectal Cancer: Facts, Obscurity, and Fiction // *Surg. Today.* 2009. Vol. 39 (3). P. 183–188. doi: 10.1007/s00595-008-3835-2.
43. Vakalopoulos K.A., Daams F., Wu Z., Timmermans L., Jeekel J.J., Kleinrensink G.J., van der Ham A., Lange J.F. Tissue adhesives in gastrointestinal anastomosis: a systematic // *J. Surg. Res.* 2013. Vol. 180 (2). P. 290–300. doi: 10.1016/j.jss.2012.12.043.
44. Warschke R., Steffen T., Thierbach J., Bruckner T., Lange J., Tarantino I. Risk Factors for Anastomotic Leakage after Rectal Cancer Resection and Reconstruction with Colorectostomy. A Retrospective Study with Bootstrap Analysis // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18 (10): P. 2772–2782. doi: 10.1245/s10434-011-1696-1.
45. Weaver M., Burdon D.W., Youngs D.J., Keighley M.R. Oral neomycin and erythromycin compared with single-dose systemic metronidazole and ceftriaxone prophylaxis in elective colorectal surgery // *Am. J. Surg.* 1986. Vol. 151 (4). P. 437–442.
46. Williams N.S., Nasmyth D.G., Jones D., Smith A.H. De-functioning stomas: a prospective controlled trial comparing loop ileostomy with loop transverse colostomy // *Br. J. Surg.* 1986. Vol. 73 (7). P. 566–570.
47. Xiao L., Zhang W.B., Jiang P.C., Bu X.F., Yan Q., Li H., Zhang Y.J., Yu F. Can transanal tube placement after anterior resection for rectal carcinoma reduce anastomotic leakage rate? A single-institution prospective randomized study // *World J. Surg.* 2011. Vol. 35 (6). P. 1367–1377. doi: 10.1007/s00268-011-1053-3.
48. Yang L., Huang X.E., Zhou J.N. Risk Assessment on Anastomotic Leakage after Rectal Cancer Surgery: An Analysis of 753 Patients // *Asian Pac J. Cancer Prev.* 2013. 14 (7). P. 4447–4453.
49. Zaharie F., Mocan L., Tomuş C., Mocan T., Zaharie R., Bartoş D., Bartoş A., Vlad L., Iancu C. Risk factors for anastomotic leakage following colorectal resection for cancer // *Chirurgia (Bucur).* 2012. Vol. 107 (1). P. 27–32.
50. Zhao W.T., Hu F.L., Li Y.Y., Li H.J., Luo W.M., Sun F. Use of a transanal drainage tube for prevention of anastomotic leakage and bleeding after anterior resection for rectal cancer // *World J. Surg.* 2013. Vol. 37 (1). P. 227–232. doi: 10.1007/s00268-012-1812-9.

Поступила 13.11.15.
Принята в печать 21.01.16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фоат Шайхутдинович Ахметзянов, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» (г. Казань, Российская Федерация). E-mail: akhmetzyanov@mail.ru. SPIN-код: 8908-4761.

Егоров Василий Иванович, аспирант кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» (г. Казань, Российская Федерация). E-mail: drvasiliy21@gmail.com. SPIN-код: 7794-4210.

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

COLORECTAL ANASTOMOSIS FAILURE (LITERATURE REVIEW)

F.Sh. Akhmetzyanov^{1,2}, V.I. Egorov¹

Kazan State Medical University, Kazan¹

Republic Clinical Cancer Center, the Republic of Tatarstan²

49, Butlerov Street, 420012-Kazan, e-mail: drvasiliy21@gmail.com¹

Abstract

Colorectal anastomosis failure is one of the serious complications following abdominoperineal resection of the rectum, accounting for approximately 40 % of cases. Mortality rate in patients with colorectal anastomosis was reported to be 39 % and above 90 % in cases with anastomosis located in the abdomen. The literature analysis showed the importance of the problem of colorectal anastomosis failure, thus dictating the necessity of searching for the new methods of prevention and treatment for this serious complication. The aim of the study was to analyze the literature on the risk factors for colorectal anastomosis. The main factor influencing anastomotic leakage is the height of the anastomosis above the anal verge. The authors' data were often contradictory.

Key words: anastomotic leak, colorectal anastomosis, risk factors, drainage.

REFERENCES

1. Abelevich A.I., Komarov D.V., Larin A.A. Unresolved issues of low anterior resection of the rectum // *Khirurgiya*. 2008. № 6. P. 63–66. [in Russian]
2. Aleksandrov V.B. Rectal cancer. M., 2001. 208 p. [in Russian]
3. Afanasyev S.G., Startseva Zh.A., Tarasova A.S., Usova A.V., Samtsov E.N. Results of combined modality treatment including preoperative prolonged chemoradiotherapy for rectal cancer // *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2012. № 6. P. 5–12. [in Russian]
4. Akhmetzyanov F.Sh., Shaykhutdinov N.T., Akhmetzyanova F.F., Valiev N.A., Shemeunova Z.N., Egorov V.I. Suction drainage of the pelvic cavity as a method of conservative treatment of low-lying insolvency seams colorectal anastomosis // *Onkologicheskaja koloproktologija*. 2015. № 1. P. 43–48. [in Russian]
5. Akhmetzyanov F.Sh., Shaykhutdinov N.T., Akhmetzyanova F.F., Valiev N.A., Shemeunova Z.N., Egorov V.I. Suction drainage in the prevention of postoperative septic complications of abdominal-anal resection of the rectum // *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2015. Vol. 96 (6). P. 935–939. [in Russian]
6. Akhmetzyanov F.Sh., Egorov V.I., Shaykhutdinov N.T. Suction drainage of retroperitoneal pelvic cavity as a method of conservative treatment of insolvency seams "low" colorectal anastomosis // *Povolzhskiy onkologicheskij vestnik*. 2015. № 4. P. 10–20. [in Russian]
7. Akhmetzyanov F.Sh., Egorov V.I., Shaykhutdinov N.T. Drainage of the pelvic cavity through the retroperitoneal space during operations on the pelvic organs // *Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal*. 2015. Vol. 20 (5). P. 22–27. [in Russian]
8. Vasil'ev S.V., Popov D.E., Grigoryan V.V. Preventive intestinal stoma surgery in colorectal cancer // *Mater. Nauch.-prakt. konf.sMezhdunar. uchastiem «Dostizheniya i perspektivy reabilitatsii v koloproktologii»*. SPb., 2007. P. 54–55. [in Russian]
9. Butenko A.V., Razbirin V.N. Rectal cancer: current trends in the management of rectal cancer (literature review) // *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2011. № 6. P. 83–89. [in Russian]
10. Vorob'ev G.I., Sevost'yanov S.I., Chernyshov S.V. Choosing the best type of prevention of intestinal stoma // *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2007. Vol. 17 (2). P. 69–74. [in Russian]
11. Groshilin V.S., Sultanmuradov M.I., Kharagezov A.D., Khoron'ko R.Yu. Patent RF № 2523822. A method of preventing postoperative insolvency thick-colonic anastomosis. 2014. [in Russian]
12. Em A.E., Vasil'ev S.V., Grigoryan V.V., Popov D.E. The use of preventive intestinal stomas in the surgical treatment of rectal cancer // *Voprosy onkologii*. 2007. № 4. P. 484–486. [in Russian]
13. Ermakov D.F. Risk factors for failure of hardware anastomosis after anterior resection of the rectum: Dis. ... kand. med. nauk. M., 2012. [in Russian]
14. Odaryuk T.S. Surgery for rectal cancer. M., 2005. 255 p. [in Russian]
15. Tatarin V.S. Suppurative complications sfinkterosohranyayuschih surgery in patients with rectal cancer (diagnosis, treatment, prevention): Bis. ... kand. med. nauk. M., 2007. [in Russian]
16. *Operational proctology: A Guide for Physicians* / Ed. by V.D. Fedorov, G.I. Vorob'ev, V.L. Rivkin. M., 1994. 432 p. [in Russian]
17. Hanevich M.D., Shasholin M.A., Zjazin A.A. Colorectal cancer: the preparation of the colon for surgery. M.; Petrozavodsk, 2003. 136 p. [in Russian]
18. Khozhaev A.A. Total mezorektumektomiya-sparing surgery in colorectal cancer (experimentally-clinical research) // *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2008. Vol. 18 (1). P. 52–55. [in Russian]
19. Holdin S.A. Neoplasms rectum and sigmoid. M., 1977. 504 p. [in Russian]
20. Tsar'kov P.V., Kravchenko A.Yu., Tulina I.A., Tsugulya P.B. Is it always the formation of hardware at the anastomosis anterior resection recovery ensures the continuity of the bowel? // *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2012. Vol. 22 (4). P. 63–80. [in Russian]
21. Shatrova N.A. Prediction, prevention and treatment of colonic anastomoses insolvency: Dis. ... kand. med. nauk. Perm', 2012. [in Russian]
22. Asteria C.R., Gagliardi G., Pucciarelli S., Romano G., Infantino A., La Torre F., Tonelli F., Martin F., Pulica C., Ripetti V., Diana G., Amicucci G., Carlini M., Sommariva A., Vinciguerra G., Poddie D.B., Amato A., Bassi R., Galleano R., Veronese E., Mancini S., Pescio G., Occelli G.L., Bracchitta S., Castagnola M., Pontillo T., Cimmino G., Prati U., Vincenti R. Anastomotic leaks after anterior resection for mid and low rectal cancer: survey of the Italian of Colorectal Surgery // *Tech. Coloproctol*. 2008. Vol. 12 (2). P. 103–110. doi: 10.1007/s10151-008-0407-9.
23. Atayac E., Lavery I.C., Kalady M.F., Kiran R.P. Impact of obesity on operation performed, complications, and long-term outcomes in terms of restoration of intestinal continuity for patients with mid and low rectal cancer // *Dis. Colon. Rectum*. 2013. Vol. 56 (6). P. 689–697. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182880ffa.
24. Carus T., Dammer R. Laparoscopic fluorescence angiography with indocyanine green to control the perfusion of colorectal anastomoses intraoperatively // *Surg. Technol. Int*. 2012. Vol. 22. P. 27–32.
25. Caulfield H., Hyman N.H. Anastomotic Leak After Low Anterior Resection. A Spectrum of Clinical Entities // *JAMA Surg*. 2013. Vol. 148 (2). P. 177–182. doi: 10.1001/jamasurgery.2013.413.
26. Center M., Siegel R., Jemal A. Global Cancer Facts & Figures 2010 // *Amer. Cancer Society*. 2011. 58 p.
27. Garlipp B., Ptok H., Schmidt U., Meyer F., Gastinger I., Lipert H. Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma: effects on anastomotic leak rate and postoperative bladder dysfunction after non-emergency sphincter-preserving anterior rectal resection. Results of the Quality Assurance in Rectal Cancer Surgery multicenter observational trial // *Langenbecks Arch Surg*. 2010. Vol. 395 (8). P. 1031–1038. doi: 10.1007/s00423-010-0708-0.
28. Guenaga K.F., Matos D., Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2011. Vol. 7 (9): CD001544. doi: 10.1002/14651858.CD001544.pub4.
29. Hojo K., Kojama Y., Moriya Y. Lymphatic spread and its prognostic value in patients with rectal cancer // *Amer. J. Surg*. 1982. Vol. 144 (3). P. 350–354.

30. Huh J.W., Kim H.R., Kim Y.J. Anastomotic leakage after laparoscopic resection of rectal cancer: the impact of fibrin glue // *Am J. Surg.* 2010. Vol. 199 (4). P. 435–441. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.01.018.
31. Jafari M.D., Lee K.H., Halabi W.J., Mills S.D., Carmichael J.C., Stamos M.J., Pigazzi A. The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery // *Surg. Endosc.* 2013. Vol. 27 (8). P. 3003–3008. doi: 10.1007/s00464-013-2832-8.
32. Kang C.Y., Halabi W.J., Chaudhry O.O., Nguyen V., Pigazzi A., Carmichael J.C., Mills S., Stamos M.J. Risk Factors for Anastomotic Leakage After Anterior Resection for Rectal Cancer // *JAMA Surg.* 2013. Vol. 148 (1). P. 65–71. doi: 10.1001/2013.jamasurg.2.
33. Kim M.J., Shin R., Oh H.K., Park J.W., Jeong S.Y., Park J.G. The impact of heavy smoking on anastomotic leakage and stricture after low anterior resection in rectal cancer patients // *World J. Surg.* 2011. Vol. 35 (12). P. 2806–2810. doi: 10.1007/s00268-011-1286-1.
34. Kudsus S., Roesel C., Schachtrupp A., Höer J.J. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage // *Langenbecks Arch. Surg.* 2010. Vol. 395 (8). P. 1025–1030. doi: 10.1007/s00423-010-0699-x.
35. Lee M.R., Hong C.W., Yoon S.N., Lim S.B., Park K.J., Park J.G. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer // *Hepatogastroenterology.* 2006. Vol. 53 (71). P. 682–686.
36. Lim M., Akhtar S., Sasapu K., Harris K., Burke D., Sagar P., Finan P. Clinical and subclinical leaks after low colorectal anastomosis: a clinical and radiologic study // *Dis. Colon Rectum.* 2006. Vol. 49 (10). P. 1611–1619.
37. Neutzling C.B., Lustosa S.A., Proenca I.M., da Silva E.M., Matos D. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. 2: CD003144. doi: 10.1002/14651858.CD003144.pub2.
38. Pakkaste T.E., Luukkonen P.E., Järvinen H.J. Anastomotic leakage after anterior resection of the rectum // *Eur. J. Surg.* 1994. Vol. 160 (5). P. 293–297.
39. Parker M.C., Pohlen U., Borel Rinkes I.H., Delvin T. The application of TachoSil® for sealing colorectal anastomosis: a feasibility study // *Colorectal Dis.* 2013. Vol. 15 (2). P. 252–257. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03144.x.
40. Polglase A.L., McMurrick P.J., Tremayne A.B., Bhathal P.S. Local Recurrence After Curative Anterior Resection with Principally Blunt Dissection for Carcinoma of the Rectum and Rectosigmoid // *Dis Colon Rectum.* 2001. Vol. 44 (7). P. 947–954.
41. Pommergaard H.C., Gessler B., Burchardt J., Angenete E., Haglund E., Rosenberg J. Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis // *Colorectal Dis.* 2014. Vol. 16 (9). P. 662–671. doi: 10.1111/codi.12618.
42. Taflampas P., Christodoulakis M., Tsiftsis D.D. Anastomotic Leakage After Low Anterior Resection for Rectal Cancer: Facts, Obscurity, and Fiction // *Surg. Today.* 2009. Vol. 39 (3). P. 183–188. doi: 10.1007/s00595-008-3835-2.
43. Vakalopoulos K.A., Daams F., Wu Z., Timmermans L., Jeekel J.J., Kleinrensink G.J., van der Ham A., Lange J.F. Tissue adhesives in gastrointestinal anastomosis: a systematic // *J. Surg. Res.* 2013. Vol. 180 (2). P. 290–300. doi: 10.1016/j.jss.2012.12.043.
44. Warschkow R., Steffen T., Thierbach J., Bruckner T., Lange J., Tarantino I. Risk Factors for Anastomotic Leakage after Rectal Cancer Resection and Reconstruction with Colorectostomy. A Retrospective Study with Bootstrap Analysis // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18 (10): P. 2772–2782. doi: 10.1245/s10434-011-1696-1.
45. Weaver M., Burdon D.W., Youngs D.J., Keighley M.R. Oral neomycin and erythromycin compared with single-dose systemic metronidazole and ceftriaxone prophylaxis in elective colorectal surgery // *Am. J. Surg.* 1986. Vol. 151 (4). P. 437–442.
46. Williams N.S., Nasmyth D.G., Jones D., Smith A.H. De-functioning stomas: a prospective controlled trial comparing loop ileostomy with loop transverse colostomy // *Br. J. Surg.* 1986. Vol. 73 (7). P. 566–570.
47. Xiao L., Zhang W.B., Jiang P.C., Bu X.F., Yan Q., Li H., Zhang Y.J., Yu F. Can transanal tube placement after anterior resection for rectal carcinoma reduce anastomotic leakage rate? A single-institution prospective randomized study // *World J. Surg.* 2011. Vol. 35 (6). P. 1367–1377. doi: 10.1007/s00268-011-1053-3.
48. Yang L., Huang X.E., Zhou J.N. Risk Assessment on Anastomotic Leakage after Rectal Cancer Surgery: An Analysis of 753 Patients // *Asian Pac J. Cancer Prev.* 2013. 14 (7). P. 4447–4453.
49. Zaharie F., Mocan L., Tomuş C., Mocan T., Zaharie R., Bartoş D., Bartoş A., Vlad L., Iancu C. Risk factors for anastomotic leakage following colorectal resection for cancer // *Chirurgia (Bucur).* 2012. Vol. 107 (1). P. 27–32.
50. Zhao W.T., Hu F.L., Li Y.Y., Li H.J., Luo W.M., Sun F. Use of a transanal drainage tube for prevention of anastomotic leakage and bleeding after anterior resection for rectal cancer // *World J. Surg.* 2013. Vol. 37 (1). P. 227–232. doi: 10.1007/s00268-012-1812-9.

Received 13.11.15.
Accepted 21.01.16.

ABOUT THE AUTHORS

Akhmetzyanov Foat Sh., MD, PhD, Head of Department of Oncology, Radiation Therapy and Diagnostic Imaging, Kazan State Medical University (Kazan, Russian Federation). E-mail: akhmetzyanov@mail.ru. SPIN-code: 8908-4761.

Egorov Vasily I., Postgraduate, Department of Oncology, Radiation Therapy and Diagnostic Imaging, Kazan State Medical University (Kazan, Russian Federation). E-mail: drvasilyi21@gmail.com. SPIN-код: 7794-4210.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-113-118
УДК: 616.25-006.04-089.87-089.168-033:617.54

РЕЦИДИВ СОЛИТАРНОЙ ФИБРОЗНОЙ ОПУХОЛИ ПЛЕВРЫ В ГРУДНОЙ СТЕНКЕ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЛЕГКОГО ПО ПОВОДУ ПРЕДПОЛАГАЕМОГО МЕТАСТАЗА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

О.В. Пикин, Н.Н. Волченко, К.И. Колбанов, Д.А. Вурсол, Р.В. Рудаков

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва
125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. E-mail: pikin_ov@mail.ru

Аннотация

Приведена историческая справка о впервые описанных случаях выявления солитарной фиброзной опухоли плевры, отражены принципы клинической, инструментальной и морфологической диагностики. Представлено клиническое наблюдение успешного хирургического лечения рецидива солитарной фиброзной опухоли плевры после ранее выполненной резекции легкого по поводу предполагаемого метастаза рака молочной железы.

Ключевые слова: солитарная фиброзная опухоль плевры, рецидив, метастаз рака молочной железы.

Впервые солитарную фиброзную опухоль описал E. Wagner в 1870 г. [9]. В 1931 г. P. Klemperer и C. Rabin подразделили опухоли плевры на диффузный тип, развивающийся из мезотелия, и локализованный, источником которого является фиброзная субмезотелиальная ткань. Солитарная фиброзная опухоль (СФО) – редкая мезенхимальная опухоль фибробластической природы. Источником опухоли является фиброзная субмезотелиальная ткань [6]. По данным литературы, СФО диагностируют в 5 % случаев опухолевого поражения плевры. Заболевание одинаково часто встречается у мужчин и женщин, приблизительно у 2,8 человека на 100 000 обследованных, в 67 % опухоль исходит из висцеральной, в 33 % – из париетальной плевры, нередко на ножке [8]. Опухоль встречается в различном возрасте, но пик заболеваемости приходится на лиц старше 50 лет [4, 8]. Общепринятой классификации СФО не существует. Наиболее часто встречается доброкачественный вариант опухоли, реже – злокачественный гистотип [8]. При длительном существовании может наблюдаться трансформация доброкачественного варианта в злокачественный с диссеминацией по плевре [2, 7]. При наличии широкого основания опухоли, особенно исходящей из париетальной плевры, частота местного рецидива после удаления достигает 10,0 %, что диктует необходимость выполнения полнослойной резекции грудной стенки [7, 8].

Приводим клиническое наблюдение больной с солитарной фиброзной опухолью плевры, имитировавшей метастаз рака молочной железы в легкое, оперированной по поводу рецидива СФО в грудной стенке через 5 лет после резекции легкого.

Больная Р., 73 лет, поступила в торакальное отделение МНИОИ им. П.А. Герцена 12.02.2010. Из анамнеза: в 1986 г. диагностирован рак левой молочной железы IV стадии ($T_2N_0M_1$), солитарный метастаз в нижнюю долю левого легкого (рис. 1).

Образование в нижней доле левого легкого на тот момент расценено как проявление метастатического поражения, по поводу чего проведено комбинированное лечение (6 курсов полихимиотерапии, радикальная мастэктомия, затем лучевая терапия). В адъювантном режиме проведено еще 5 курсов полихимиотерапии. При дальнейшем наблюдении опухоль в легком оставалась прежних размеров, что расценено как стабилизация процесса. С 2008 г. пациентка стала отмечать периодический подъем температуры до 39°C, по поводу чего обследовалась во многих клиниках, однако объективных причин гипертермии выявить не удалось. При контрольном рентгенологическом исследовании (2010 г.) отмечен рост образования (рис. 2).

Больная обратилась в МНИОИ. При компьютерной томографии органов грудной клетки и ультразвукового исследования в плевральной полости слева в проекции нижней доли опреде-

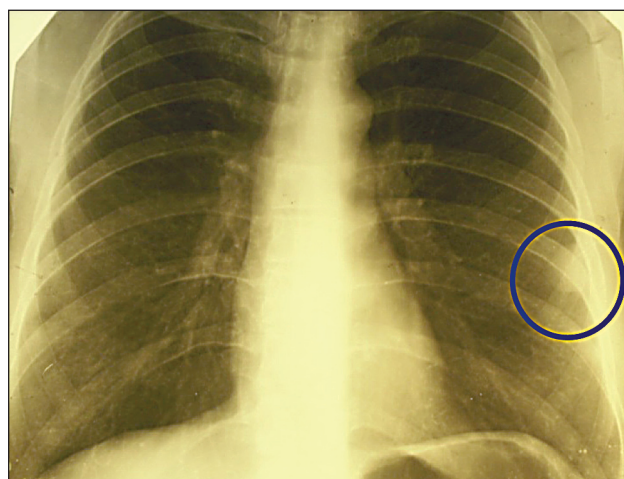


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции: образование в нижней доле левого легкого, выявленное одновременно с опухолью молочной железы в 1986 г.

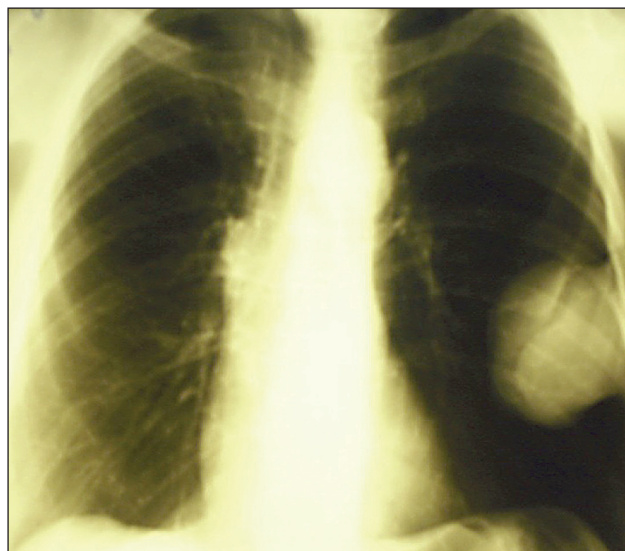


Рис. 2. Рентгенография органов грудной клетки (2010 г.): увеличение размеров ранее выявляемого образования нижней доли левого легкого

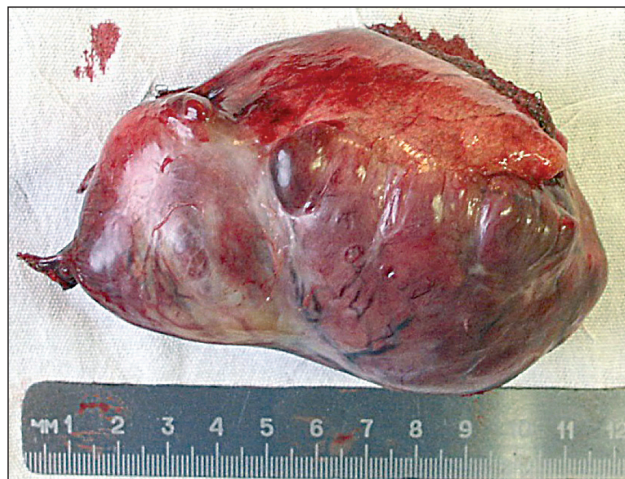


Рис. 3. Удаленный макропрепарат

ляется опухолевое образование округлой формы, размером 10×10 см, широко прилежит к грудной стенке, вероятнее всего, неэпителиального генеза, исходящее из междолевой плевры.

02.03.2010 выполнена видеоассистированная резекция верхней и нижней долей левого легкого. На операции: опухолевое образование 10 см в диаметре, подпаянное к верхней и нижней долям со стороны междолевой борозды, имеет широкую ножку-основание протяженностью 4 см. При помощи эндоскопических аппаратов произведена резекция верхней и нижней долей в пределах здоровых тканей (рис. 3). Послеоперационный период протекал без осложнений, больная выписана на 8-е сут.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование удаленного препарата №№ 82279-83/оп: веретенноклеточное новообразование с участками фиброза и гиалиноза (рис. 4, 5). ИГХ исследование с ЭМА, S-100, NSE, HBME, кальретикулином – отрицательная. Актин гладкомышечный – положительная реакция в сосудах и небольшом числе клеток; CD34 положительная в клетках опухоли; CD117 положительная в части клеток; KI67 положительная в 15 % клеток опухоли. Заключение: солитарная фиброзная опухоль (рис. 6).

В апреле 2015 г. (через 5 лет после удаления опухоли), при контрольном обследовании, выявлен рецидив опухоли в грудной клетке на уровне боковых отрезков 7–8 ребер, размером 2×3 см, подтвержденный морфологически путем биопсии (рис. 7). При обследовании данных за другую опухолевую патологию не выявлено. 16.04.2015 выполнена резекция грудной стенки (боковые отрезки 3–4 ребер), ауто- и аллопластика композитной сеткой.

Морфологическое исследование операционного материала (№№ 83438-55/оп): мезенхимальная опухоль, состоящая из мономорфной популяции веретеновидных клеток с незаметными клеточными контурами, митотической активностью 15/10 полей зрения (×400), гиалинозом стромы, очагами миксоидизации и некроза. Новообразование имеет сходное строение с опухолью предшествующего гистологического исследования №№ 82279-83/оп. Опухоль инфильтрирует межрёберные скелетные мышцы без врастания в рёбра. В краях резекции мягких тканей, рёбер опухолевого роста нет. Учитывая гистологическую картину, данные предшествующего иммуногистохимического исследования №№ 82279-83/оп/ИГХ, образование представлено злокачественной солитарной фиброзной опухолью (понижение дифференцировки в рецидиве) (рис. 8, 9).

Послеоперационный период протекал без осложнений. На 10-е сут больная выписана. Рекомендовано динамическое наблюдение. При контрольном обследовании через 4 мес данных за прогрессирование опухолевого процесса нет.

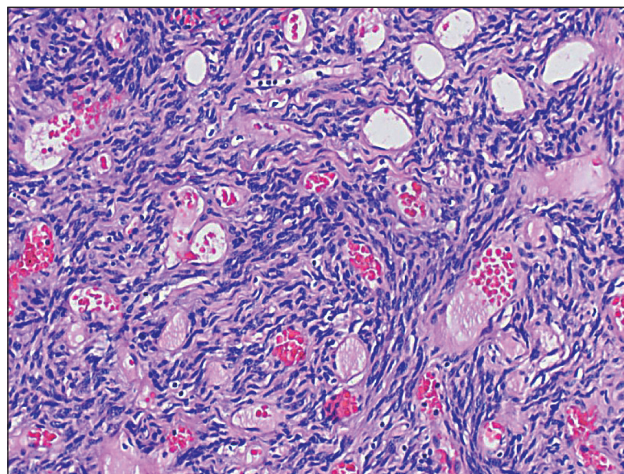


Рис. 4. Микрофото. Гистологическое исследование: солитарная фиброзная опухоль плевры (доброкачественный вариант), пучки веретенообразных клеток, большое число сосудистых щелей. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

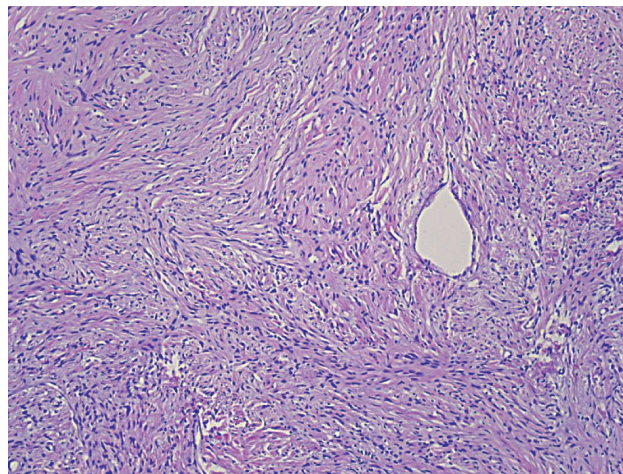


Рис. 5. Микрофото. Гистологическое исследование: солитарная фиброзная опухоль плевры (доброкачественный вариант). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

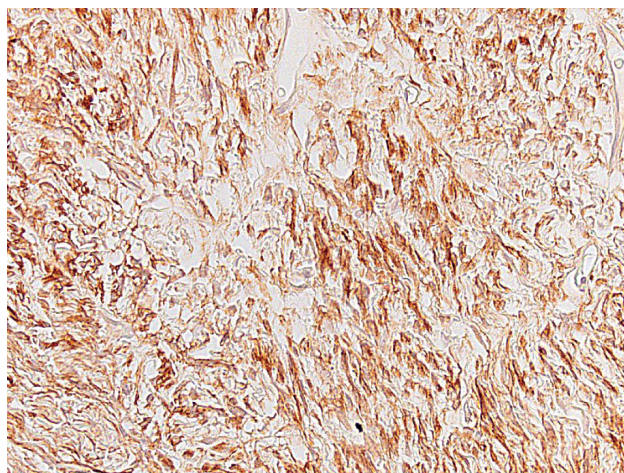


Рис. 6. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование: солитарная фиброзная опухоль плевры (доброкачественный вариант). Положительная реакция с CD99 в клетках опухоли, $\times 400$

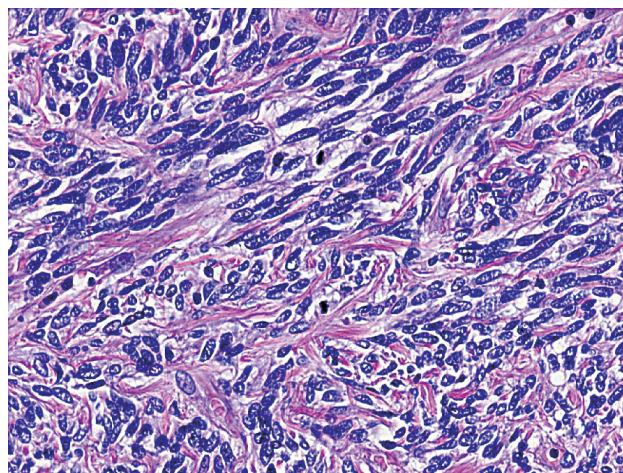


Рис. 7. Микрофото. Гистологическое исследование: солитарная фиброзная опухоль (злокачественный вариант), пучки веретенообразных клеток с наличием фигур митоза. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

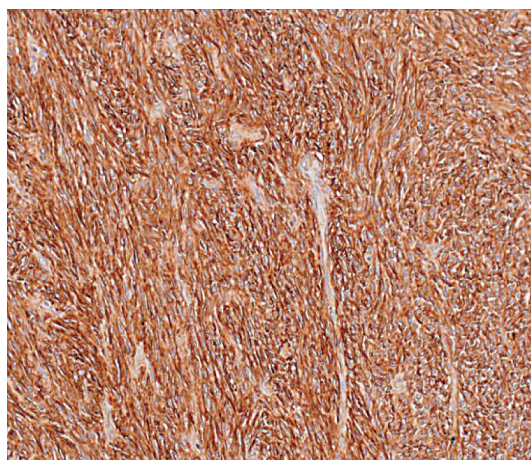


Рис. 8. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование: солитарная фиброзная опухоль (злокачественный вариант), положительная реакция с CD99, $\times 200$

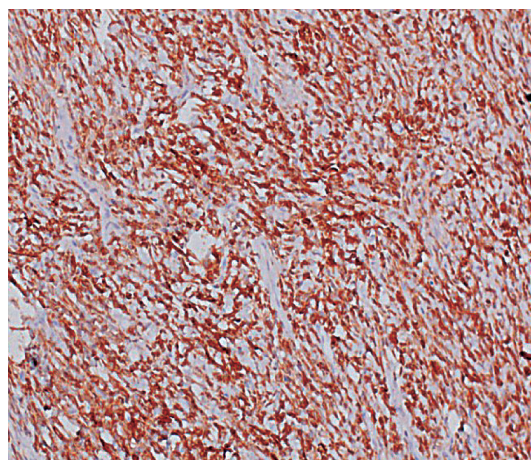


Рис. 9. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование: солитарная фиброзная опухоль (злокачественный вариант), положительная реакция с bcl-2, $\times 200$

Обсуждение

Солидарная фиброзная опухоль плевры – редкое новообразование мезенхимальной природы. Клинические проявления заболевания различны. Симптомы зависят от размера опухоли и степени давления на смежные органы и структуры. Заболевание может протекать бессимптомно и выявляется случайно при рентгенологическом исследовании грудной клетки, при более длительном существовании и больших размерах опухоли пациенты предъявляют жалобы на сухой кашель, чувство дискомфорта, боли в грудной клетке, одышку и слабость.

В лабораторных исследованиях иногда может выявляться анемия, гипогликемия с соответствующей симптоматикой. Менее чем у 5 % больных в клинической картине на первый план выходят явления стойкой гипогликемии вследствие продукции опухолью инсулиноподобного фактора роста II (синдром Додж – Поттера), которые сопровождаются вечерними (ночными) потами, усталостью, эпизодами неустойчивой походки и дизартрии. Высокий уровень инсулиноподобного фактора роста II обычно сочетается с низким уровнем инсулина и инсулиноподобного фактора роста I, который возвращается к норме на 3–4-й день после удаления опухоли. У 10–20 % больных заболевание сопровождается гипертрофической остеоартропатией (утолщение концевых фаланг пальцев рук – синдром Пьер-Мари-Бамбергера) вследствие гиперпродукции опухолью гепатоцитарного фактора роста или гиалуроновой кислоты.

Морфологическими признаками злокачественности процесса являются: высокая митотическая активность опухоли, некроз, полиморфизм клеток [2, 4, 7, 8]. Для дифференциальной диагностики СФО широко используют иммуногистохимический метод, определяя экспрессию виментина и отсутствие экспрессии цитокератина. Патогномичным признаком СФО является экспрессия маркера CD34 и протоонкогена bcl-2, отсутствующая при мезотелиоме и саркоме. При злокачественном варианте СФО у некоторых больных может отсутствовать экспрессия CD34, что затрудняет диагностику. В последнее время появились сведения об экспрессии CD99 и фактора XIIIa при солидарной фиброзной опухоли, однако эти данные подтверждают не все авторы. Дифференциальный диагноз обычно проводят с мезотелиомой, синовиальной, нейрогенной и фибросаркомой, а также злокачественной фиброзной гистиоцитомой [1, 5].

При рентгенологическом исследовании, компьютерной томографии органов грудной клетки

выявляют гомогенную, округлую тень с четкими, ровными контурами. Данная рентгенологическая семиотика может соответствовать метастатическому поражению легкого. Зачастую при обследовании пациентов по поводу различных злокачественных заболеваний до лечения или в отдаленные сроки могут выявляться похожие изменения, которые трактуются как прогрессирование основного опухолевого процесса, по поводу чего больной ошибочно получает различные виды противоопухолевого лечения, что и было отмечено в нашем наблюдении.

У 3 % женщин, леченных по поводу рака молочной железы, одновременно или при динамическом наблюдении рентгенологически диагностируют солидарную тень в легком. У абсолютного большинства подтверждают ее метастатическую природу, у остальных диагностируют метастатический первичный рак, доброкачественную опухоль и другие неопухолевые заболевания легкого. По данным МНИОИ им. П.А. Герцена, у больных, ранее леченных по поводу рака молочной железы и оперированных с солидарной тенью в легком, метастатическая природа опухоли доказана в 80 %, у остальных диагностирован метастатический первичный периферический рак (10 %), доброкачественная опухоль или туберкулома (10 %) легкого [3]. Наличие в анамнезе злокачественной опухоли затрудняет дифференциальную диагностику солидарной фиброзной опухоли и метастаза в легкое. Отсутствие положительной динамики в процессе лекарственного лечения при потенциально чувствительной к химио-гормонотерапии опухоли должно настораживать в плане наличия другой патологии, в том числе и неопухолевой. При солидарной тени в легком, особенно при отягощенном онкологическом анамнезе, необходима морфологическая диагностика выявленных изменений. Следует помнить о возможности рецидива солидарной фиброзной опухоли плевры после хирургического лечения и потенциальной способности к малигнизации, что необходимо учитывать при динамическом наблюдении.

Заключение

Рецидив солидарной фиброзной опухоли после ранее проведенного хирургического лечения возможен в поздние сроки после оперативного вмешательства, что диктует необходимость пожизненного наблюдения за больными с этой патологией. При прогрессировании заболевания может наблюдаться малигнизация доброкачественного варианта СФО с понижением дифференцировки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Леенман Е.Е., Попов С.Д., Двораковская И.В., Арсеньев А.И., Пожарисский К.М. Солидарная фиброзная опухоль: клиническо-морфологический и иммуногистохимический анализ // Вопросы онкологии. 2006. Т. 52, № 6. С. 624–632.
2. Пикин О.В., Франк Г.А., Трахтенберг А.Х., Белоус Т.А., Завалишина Л.Э., Колбанов К.И., Глушко В.А., Вурсол Д.А., Рудаков Р.В.,

Багров В.А., Картовецко А.С. Солидарная фиброзная опухоль плевры // Онкохирургия. 2010. Т. 2, № 4. С. 37–41.

3. Пикин О.В., Трахтенберг А.Х., Осипов В.В., Колбанов К.И., Астахов Д.Н., Сухотко А.С. Хирургический метод в диагностике и лечении больных с очаговыми образованиями в легких при раке молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 6. С. 21–25.

4. de Perrot M., Fischer S., Brundler M., Sekine Y., Keshavjee S. Solitary fibrous tumors of the pleura // Ann. Thorac. Surg. 2002. Vol. 74 (1). P. 285–293. doi:10.1016/S0003-4975(01)03374-4.

5. Hiraoka K., Morikawa T., Ohbuchi T., Katoh H. Solitary fibrous tumors of the pleura: clinicopathological and immunohistochemical examination // Interact. CardioVasc. Thorac. Surg. 2003. Vol. 2 (1). P. 61–64. doi: 10.1016/S1569-9293(02)00091-9.

6. Klempner P., Coleman B. Primary Neoplasms of the pleura. A report of five cases // Am. J. Ind. Med. 1992. Vol. 22 (1). P. 1–31. doi: 10.1002/ajim.4700220103.

7. Kohler M., Clarenbach C.F., Kestenholz P., Kurrer M., Steinert H.C., Russi E.W., Weder W. Diagnosis, treatment and long-term outcome of solitary fibrous tumours of the pleura // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2007. Vol. 32 (3). P. 403–408. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.05.027.

8. Rena O., Filosso P., Papalia E., Molinatti M., Di Marzio P., Maggi G., Oliaro A. Solitary fibrous tumour of the pleura: surgical treatment // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2001. Vol. 19 (2). P. 185–189. doi: 10.1016/S1010-7940(00)00636-9.

9. Wagner E. Das tuberkelähnliche Lymphadenom (Der cytogene oder reticulite Tuberkel) // Arch. Heilk. (Leipzig). 1870. Bd. 11. S. 497.

Поступила 28.12.15.

Принята в печать 25.02.16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пикин Олег Валентинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии с курсом реконструктивно-пластической хирургии Федерального агентства «Медико-биологических и экстремальных проблем», руководитель отделения торакальной хирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: pikin_ov@mail.ru. SPIN-код: 2381-5969.

Волченко Надежда Николаевна, доктор медицинских наук, руководитель отделения онкоцитологии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: info@mnioi.ru.

Колбанов Константин Иванович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакальной хирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: info@mnioi.ru. SPIN-код: 6916-1830.

Вурсол Дмитрий Анатольевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения торакальной хирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: info@mnioi.ru. SPIN-код: 6916-1830.

Рудаков Роман Валентинович, торакальный хирург отделения торакальной хирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: info@mnioi.ru.

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

RECURRENCE OF THE SOLITARY FIBROUS TUMORS OF THE PLEURA IN THE CHEST WALL AFTER RESECTION OF LUNG METASTASES OVER ALLEGED BREAST CANCER (CLINICAL CASE)

O.V. Pikin, N.N. Volchenko, K.I. Kolbanov, D.A. Vursol, R.V. Rudakov

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow
3, 2-nd Botkinsky proezd, 125284-Moscow, Russia. E-mail: pikin_ov@mail.ru

Abstract

The article describes the historical background of the first described case of detection of solitary fibrous tumor of the pleura, reflects the principles of clinical, instrumental and morphological diagnosis. Presented clinical case of successful surgical treatment of recurrent solitary fibrous tumor of the pleura after previously performed lung resection for water intended metastatic breast cancer.

Key words: solitary fibrous tumor of the pleura, recurrence, metastasis of breast cancer.

REFERENCES

1. Leenman E.E., Popov S.D., Dvorakovskaja I.V., Arsen'ev A.I., Pozharisskij K.M. Solitary fibrous tumor: a clinico-morphological and immuno-histochemical study // Voprosy onkologii. 2006. Vol. 52 (6). P. 624–632. [in Russian]

2. Pikin O.V., Frank G.A., Trakhtenberg A.Kh., Belous T.A., Zavalishina L.E., Kolbanov K.I., Glushko V.A., Vursol D.A., Rudakov R.V., Bagrov V.A., Kartoveschenko A.S. Solitary fibrous tumor of the pleura // Onkologicheskij zhurnal. 2010. Vol. 2 (4). P. 37–41. [in Russian]

3. Pikin O.V., Trakhtenberg A.H., Osipov V.V., Kolbanov K.I., Astakhov D.N., Sukhotko A.S. Surgical method in diagnosis and treatment of breast cancer patients with lung lesions // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2012. № 6. P. 21–25. [in Russian]

4. de Perrot M., Fischer S., Brundler M., Sekine Y., Keshavjee S. Solitary fibrous tumors of the pleura // Ann. Thorac. Surg. 2002. Vol. 74 (1). P. 285–293. doi:10.1016/S0003-4975(01)03374-4.

5. Hiraoka K., Morikawa T., Ohbuchi T., Katoh H. Solitary fibrous tumors of the pleura: clinicopathological and immunohistochemical examination // Interact. CardioVasc. Thorac. Surg. 2003. Vol. 2 (1). P. 61–64. doi: 10.1016/S1569-9293(02)00091-9

6. Klempner P., Coleman B. Primary Neoplasms of the pleura. A report of five cases // Am. J. Ind. Med. 1992. Vol. 22 (1). P. 1–31. doi: 10.1002/ajim.4700220103.

7. Kohler M., Clarenbach C.F., Kestenholz P., Kurrer M., Steinert H.C., Russi E.W., Weder W. Diagnosis, treatment and long-term outcome of solitary fibrous tumours of the pleura // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2007. Vol. 32 (3). P. 403–408. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.05.027.

8. *Rena O., Filoso P., Papalia E., Molinatti M., Di Marzio P., Maggi G., Oliaro A.* Solitary fibrous tumour of the pleura: surgical treatment // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001. Vol. 19 (2). P. 185–189. doi: 10.1016/S1010-7940(00)00636-9.

9. *Wagner E.* Das tuberkelähnliche lymphadenom (Der cytogene oder reticulite Tuberkel) // *Arch. Heilk. (Leipzig)*. 1870. Bd. 11. S. 497.

Received 28.12.15.
Accepted 25.02.16.

ABOUT THE AUTHORS

Pikin Oleg V., MD, DSc, Professor, Department of Oncology with Course of Plastic Surgery of Federal Agency «Biomedical and Extreme Problems», Head of Department of Thoracic Surgery, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: pikin_ov@mail.ru. SPIN-код: 2381-5969.

Volchenko Nadezhda N., MD, DSc, Head of Department of Oncocytology, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: info@mnioi.ru.

Kolbanov Konstantin I., MD, DSc, Senior Researcher, Department of Thoracic Surgery P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: info@mnioi.ru. SPIN-code: 6916-1830.

Vursol Dmitry A., PhD, Researcher, Department of Thoracic Surgery P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: info@mnioi.ru. SPIN-код: 6916-1830.

Rudakov Roman V., Physician, Department of Thoracic Surgery P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: info@mnioi.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА Г.И. КОВАЛЕНКО



31 марта 2016 г., на 94-м году жизни скончалась старейший томский онколог, основатель и первая заведующая кафедрой онкологии, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии Сибирского государственного медицинского университета Глафира Иосифовна Коваленко.

Г.И. Коваленко родилась 10 апреля 1922 г. в деревне Ново-Покровка Дальне-Восточного края в простой крестьянской семье. После окончания 7-го класса она поступила на рабфак при Томском мукомольно-элеваторном институте. Окончив его с отличием (1941 г.), она отправила документы на машиностроительный факультет Московского высшего технического училища им. Н.Э. Баумана. В июне 1941 г. после начала Великой Отечественной войны Глафире Коваленко пришлось поменять свои планы. В августе 1941 г. она поступила на лечебный факультет Томского медицинского института, который с отличием окончила в 1946 г. Была оставлена в клинической ординатуре на кафедре госпитальной хирургии ТМИ, где прошла путь от врача-ординатора до профессора.

Г.И. Коваленко активно занималась изучением проблемы хирургического лечения заболеваний щитовидной железы, итогом работы в 1955 г. стала защита кандидатской диссертации под руководством академика РАМН, профессора А.Г. Савиных на тему «Базедова болезнь». В последующем научные исследования были посвящены лечению острой абдоминальной патологии. С 1961 г. начала разрабатывать методику спинальной анестезии совкаином в среднегрудном отделе позвоночника. В результате этой работы методика стала широко применяться в клинике госпитальной хирургии ТМИ при радикальных операциях при раке пищевода, различных оперативных вмешательствах на желудке, кишечнике, органах правого подреберья,

в неотложной хирургии брюшной полости. В 1972 г. результаты исследований были обобщены в докторской диссертации «Высокая спинномозговая анестезия в среднегрудном отделе совкаином». В 1974 г. Г.И. Коваленко присвоено звание профессора.

За годы работы в Томском медицинском институте Г.И. Коваленко зарекомендовала себя как талантливый педагог и блестящий организатор. В 1972–1974 гг. ей была поручена организация работы хирургического отделения вновь открытой МСЧ № 2 г. Томска, которую она успешно осуществляла одновременно с научно-практической и учебной работой на базе этого отделения. В сентябре 1974 г., по приказу ректора ТМИ, на базе областного онкологического диспансера организовала и возглавила самостоятельный курс онкологии, с 1977 г. – кафедре онкологии, на которой работала до выхода на пенсию в 2005 г. С 1987 г. кафедра переведена на базу Томского НИИ онкологии, а Г.И. Коваленко переведена на должность профессора кафедры.

Глафира Иосифовна Коваленко останется в нашей памяти как человек неутомимой энергии и работоспособности. Она являлась широкообразованным и требовательным педагогом, прекрасным лектором, высококвалифицированным и многоплановым клиницистом. Профессором Г.И. Коваленко было опубликовано 178 научных работ в центральной и местной печати, она неоднократно принимала участие в работе национальных научных симпозиумов и конференций. В 1981 г. Г.И. Коваленко был написан учебник «Клиника и лечение онкологических заболеваний», по которому постигали азы онкологии многие поколения томских студентов-медиков. Ученики профессора Г.И. Коваленко стали маститыми практическими хирургами, известными профессорами и научными

сотрудниками. Ее воспитанники работают во многих лечебных учреждениях нашей страны и ближнего зарубежья.

Плодотворная профессиональная деятельность Г.И. Коваленко получила заслуженное признание медицинской общественности, она была награждена знаком «Отличник здравоохранения», долгое время являлась сопредседателем и душой областного научно-практического общества онкологов.

Светлая память о Глафире Иосифовне Коваленко навсегда останется в наших сердцах.

*Коллектив Томского НИИ онкологии
Коллектив кафедры онкологии
Сибирского государственного медицинского университета
Редакция «Сибирского онкологического журнала»*