

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 Министрстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Свидетельство № 77-14937

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

Журнал включен в Реферативный журнал и базы данных ВИНИТИ, БД «Российский индекс научного цитирования». Сведения о журнале ежегодно публикуются в международно-справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «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. 14,0; усл. печ. л. 13,0; уч.-изд. л. 15,0.

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, № 3 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, № 3 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

ЛЕКЦИИ

Лисин В.А. Способ оценки радиотерапевтического интервала в лучевой терапии злокачественных новообразований с учетом режима фракционирования дозы	5
---	---

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мерабишвили В.М., Чепик О.Ф., Мерабишвили Э.Н. Эпидемиология злокачественных новообразований больших слюнных желез (популяционное исследование)	11
Решетников О.В., Опенко Т.Г., Курилович С.А., Хрянин А.А., Малютин С.К. Рак печени и его факторы риска в Новосибирске	19

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Черниковский И.Л., Гельфонд В.М., Загрядских А.С., Савчук С.А. Мини-инвазивная хирургия колоректального рака у больных старческого возраста	28
Слонимская Е.М., Тарабановская Н.А., Дорошенко А.В., Паталяк С.В. Непосредственная эффективность неоадъювантной химиотерапии с включением капецитабина и отдаленные результаты комплексного лечения операбельного рака молочной железы	37
Гуменецкая Ю.В., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Карякин О.Б., Чайков В.С. Дистанционная лучевая терапия с эскалацией суммарной очаговой дозы при проведении гормонолучевого лечения рака предстательной железы	43
Черемисина О.В., Былин М.В., Панкова О.В., Фролова И.Г. Комплексная эндоскопическая диагностика ранних рецидивов у больных, оперированных по поводу рака легкого	49

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Солодкий В.А., Милуков С.М., Харченко Н.В., Измайлов Т.Р. Роль прогностических факторов при комбинированном или комплексном лечении супратенториальных инфильтративных глиом головного мозга низкой степени злокачественности	56
Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дьякова С.А., Дмитриева Н.В. Эпидемиология внутрибольничных инфекций в онкологическом стационаре, вызванных высокорезистентными (XDR) штаммами <i>A. baumannii</i>	62

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Мусабаева Л.И., Чойнзонов Е.Л., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Великая В.В., Лисин В.А. Нейтронная терапия в лечении радиорезистентных злокачественных новообразований	67
Гордон К.Б., Гулидов И.А., Рожнов В.А., Андреев В.Г., Подлесных Н.И., Панкратов В.А. Лучевая терапия нерезектабельного рака гортани	72
Хусаинова И.И. Сравнительная оценка методов обезболивания при операциях в онкогинекологии ..	78

ОБЗОРЫ

Окладникова Е.В., Рукша Т.Г. Роль микроокружения в развитии и прогрессии рака поджелудочной железы	82
Чойнзонов Е.Л., Белевич Ю.В., Чижевская С.Ю., Гольдберг В.Е., Фролова И.Г., Чернов В.И., Гольдберг А.В. Современные методы лечения больных раком гортани и гортаноглотки	91

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Родионов Е.О., Миллер С.В., Цыганов М.М., Черемисина О.В., Тузиков С.А., Литвяков Н.В., Фролова И.Г., Величко С.А., Лукьяненко П.И., Полищук Т.В. Персонализированный подход к послеоперационной химиотерапии в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого (клиническое наблюдение)	97
Кошель А.П., Клоков С.С., Попов К.М., Вторушин С.В., Завьялова М.В., Степанов И.В., Дибина Т.В., Миронова Е.Б., Дроздов Е.С. Солидно-псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы у молодой женщины: клиническое наблюдение	102

CONTENTS

LECTURES

Lisin V.A. Method of assessment of radiotherapeutic interval in radiation therapy for cancer considering dose fractionation regimen	5
--	---

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Merabishvili V.M., Chepik O.F., Merabishvili E.N. Epidemiology of malignant tumors of large salivary glands (population-based study)	11
Reshetnikov O.V., Openko T.G., Kurilovich S.A., Khryanin A.A., Malyutina S.K. Hepatic cancer and its risk factors in Novosibirsk	19

CLINICAL STUDIES

Chernikovskiy I.L., Gelfond V.M., Zagryadskikh A.S., Savchul S.A. Minimally-invasive surgery for colorectal cancer in elderly patients	28
Slonimskaya E.M., Tarabanovskaya N.A., Doroshenko A.V., Patalyak S.V. Immediate response to neoadjuvant chemotherapy including capecitabine and long-term treatment outcomes of operable breast cancer	37
Gumenetskaya Yu.V., Mardynskiy Yu.S., Gulidov I.A., Karyakin O.B., Chaykov V.S. Dose-escalated external beam radiotherapy during hormone-radiotherapy for prostate cancer	43
Cheremisina O.V., Bylin M.V., Pankova O.V., Frolova I.G. Endoscopic diagnosis of early recurrence in patients undergoing surgery for lung cancer	49

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Solodkiy V.A., Milyukov S.M., Kharchenko N.V., Izmailov T.R. Significance of prognostic factors in the multi-modality treatment of supratentorial infiltrative low-grade gliomas	56
Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Dyakova S.A., Dmitrieva N.V. Epidemiology of hospital-acquired infections caused by highly resistant strains in cancer patients	62

PRACTICE OF ONCOLOGY

Musabaeva L.I., Choinzonov E.L., Gribova O.V., Startseva Zh.A., Velikaya V.V., Lisin V.A. Neutron therapy in the treatment of radioresistant malignant tumors	67
Gordon K.B., Gulidov I.A., Rozhnov V.A., Andreev V.G., Podlesnykh N.I., Pankratov V.A. Radiation treatment of unresectable laryngeal cancer	72
Khusainova I.I. Comparative assessment of anesthesia methods for gynecologic cancer surgery	78

REVIEWS

Okladnikova E.V., Ruksha T.G. Role of microenvironment in the development and progression of pancreatic cancer	82
Choinzonov E.L., Belevich Yu.V., Chizhevskaya S.Yu., Goldberg V.E., Frolova I.G., Chernov V.I., Goldberg A.V. Modern methods of treatment of patients with cancer of the larynx and hypopharynx	91

CASE FROM CLINICAL PRACTICE

Rodionov E.O., Miller S.V., Tsyganov M.M., Cheremisina O.V., Tuzikov S.A., Litvyakov N.V., Frolova I.G., Velichko S.A., Lukyanenok P.I., Polishchuk T.V. Personalized approach to postoperative chemotherapy in the combined modality treatment of non-small cell lung cancer (clinical case)	97
Koshel A.P., Klovov S.S., Popov K.M., Vtorushin S.V., Zavyalova M.V., Stepanov I.V., Dibina T.V., Mironova E.B., Drozdov E.S. Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas in a young woman: a clinical case	102

СПОСОБ ОЦЕНКИ РАДИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ИНТЕРВАЛА В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ С УЧЕТОМ РЕЖИМА ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ

В.А. Лисин

Томский НИИ онкологии, г. Томск
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

Аннотация

Анализ существующих в настоящее время в научной литературе определений понятия «радиотерапевтический интервал» (РТИ) показал, что они содержат существенные неопределенности и не учитывают применяемый режим фракционирования дозы. **Цель исследования** – проанализировать существующие подходы к определению понятия «радиотерапевтический интервал» и на этой основе предложить новое определение, исключающее неопределенности и учитывающее применяемый режим фракционирования дозы. **Материал и методы.** Новый подход к оценке радиотерапевтического интервала рассмотрен на примере облучения поверхностных опухолей рентгеновским излучением и пучком быстрых моноэнергетических электронов. Изучены особенности дозовых распределений, характерных для рентгеновского излучения и для пучка быстрых моноэнергетических электронов, формируемых при облучении поверхностных злокачественных новообразований. На этой основе расчетным методом определены зависимости радиотерапевтического интервала от размера опухоли для рентгеновского излучения и пучка быстрых моноэнергетических электронов. Алгоритм расчета соответствовал новому определению понятия «радиотерапевтический интервал». **Результаты.** Предложен новый подход к определению понятия «радиотерапевтический интервал», который снимает с понятия РТИ неопределенности и противоречия, присущие прежнему определению, и учитывает режим фракционирования дозы.

Ключевые слова: лучевая терапия, радиотерапевтический интервал, рентгеновское излучение, быстрые электроны, распределение дозы.

При сравнении различных способов лучевой терапии часто используют понятие «радиотерапевтический интервал» (РТИ) [2–4, 12, 14, 16, 17]. Для того чтобы такое сравнение было корректным, необходимо иметь вполне однозначное определение применяемого понятия. Однако сравнение определений РТИ, приведенных в упомянутых литературных источниках, показало, что они содержат существенные неопределенности и не учитывают применяемый режим фракционирования дозы.

Целью исследования является анализ существующих определений РТИ и разработка на этой основе способа оценки его значений, исключающего неопределенности и учитывающего режимы фракционирования дозы.

Материал и методы

Для пояснения сути существующей проблемы рассмотрим кратко современные подходы к оценке значений РТИ [2–4, 12, 14, 16, 17]. В монографии Л.Д. Линденбрата и Ф.М. Лясса [4] понятию

«РТИ» дано следующее определение: «Разницу в радиочувствительности злокачественной опухоли и окружающих ее тканей определяют как терапевтический интервал радиочувствительности».

Лучевая терапия – это физический метод лечения, который можно охарактеризовать конкретными физическими и математическими величинами: однократной и суммарной дозой, числом сеансов терапии, временным интервалом между сеансами. Эти величины можно выразить конкретными численными значениями, что соответствует лучевой терапии как физическому методу лечения. Возникает вопрос: как определить численное значение РТИ и можно ли вообще это сделать, руководствуясь приведенным выше определением обсуждаемого понятия? Для ответа на поставленный вопрос, согласно определению из [4], для нахождения РТИ необходимо найти разницу между радиочувствительностью опухоли и нормальной ткани. На рекомендованном пути возникают методические трудности, связанные с пониманием того, что же

такое «радиочувствительность». Анализ ряда работ [8, 9, 16] показывает, что радиочувствительность может быть выражена безразмерной величиной, значением дозы, совокупностью безразмерных и размерных параметров. Неоднозначность в трактовке понятия «радиочувствительность» автоматически делает неоднозначным первое из приведенных определений радиотерапевтического интервала и не позволяет даже теоретически провести его количественную оценку.

По мнению В.В. Холина [14], РТИ – это «разница в биологическом действии облучения на опухоль по сравнению с нормальными тканями (или органами), принятыми за критические в данной конкретной клинической ситуации». То есть если в [4] для определения РТИ рекомендуют найти разницу в радиочувствительности опухолевой и нормальной ткани, то в [14] оценить значение РТИ предлагают уже на основе сравнения эффектов, производимых излучением в нормальной ткани и в опухоли. Понятно, что «радиочувствительность» и «эффект, производимый облучением», – это совершенно разные величины.

Подход С.П. Ярмоненко и А.А. Вайнсона [16] к определению РТИ аналогичен подходу, предлагаемому в [14], и проиллюстрирован графиками, которые воспроизведены на рис. 1. Графики 1 и 2 характеризуют зависимость степени поражения опухоли и нормальной ткани от суммарной очаговой дозы соответственно. Различие в степени поражения опухолевой и нормальной ткани, обозначенное стрелкой, определено как «терапевтический интервал». Приведенное графическое определение РТИ также не обеспечивает возможности однозначного количественного определения РТИ, поскольку в работе не обозначены критерии, по которым выбирают место расположения стрелки относительно графиков 1 и 2. Кроме того, определение из [16], по сути, противоречит определению из [4].

Определение РТИ, данное В.А. Костылевым, Б.Я. Наркевич [3] и И.Е. Фотиной [12], проиллюстрировано графиками, которые воспроизведены

на рис. 2. Из сравнения словесного определения РТИ и соответствующего графического пояснения на рис. 2 следует очевидное противоречие: на словах терапевтический интервал в [3, 12] определяют как «разницу в радиочувствительности» опухоли и нормальной ткани, а на рисунке терапевтический интервал обозначен как разность доз. При анализе рис. 2 также возникает вопрос: почему РТИ определен при уровне эффектов ~30 %, когда не достигнут даже удовлетворительный терапевтический эффект, когда опухоль остается еще вполне жизнеспособной, а толерантность нормальной ткани далеко не исчерпана? Наиболее очевидным противоречием в определении РТИ становится при сравнении определения из [16] по рис. 1 с определением из [3, 12], рис. 2. На рис. 1 РТИ определен как разность эффектов при одинаковой дозе, а на рис. 2 – как разность доз при одинаковом эффекте. Очевидно, что наличие таких взаимоисключающих определений ставит исследователей перед необходимостью поиска более точного и согласованного определения понятия «радиотерапевтический интервал».

В работе В.А. Климанова [2] РТИ определен как «разность между дозой в опухоли и дозой в прилегающих к опухоли нормальных тканях или критических органах». То есть в [2], как и в [3, 12], автор ориентируется на дозовые характеристики применяемого метода лучевой терапии, что, по сравнению с [4, 14], является оправданным подходом, поскольку оценить значения доз не составляет принципиальных трудностей. Однако определение из [2] является неполным, поскольку не раскрывает предназначения понятия «РТИ», введенного для сравнения эффективности различных способов лучевой терапии. Сказанное можно понять из следующего примера. Допустим, проводится облучение двух поверхностных опухолей, различного объема или различной радиочувствительности, когда критической тканью является кожа. В этом случае при одинаковой суммарной очаговой дозе эффективность лече-

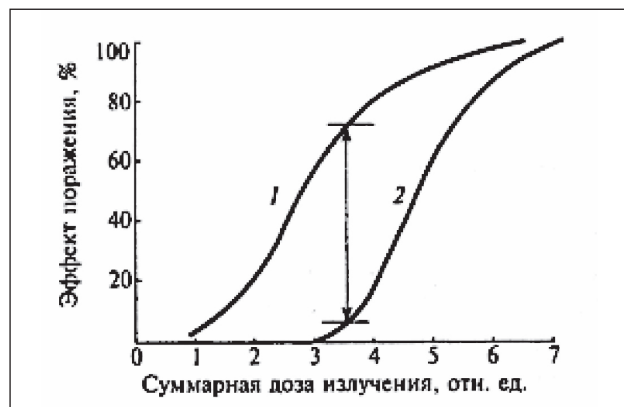


Рис. 1. Иллюстрация к определению понятия «Радиотерапевтический интервал» из [11]

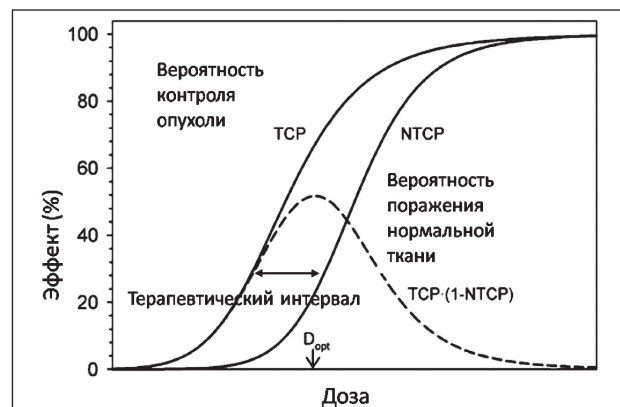


Рис. 2. Иллюстрация к определению понятия «Радиотерапевтический интервал» из [3, 12]

ния для опухолей с меньшим объемом и большей радиочувствительностью будет выше, чем для опухолей с большим объемом и меньшей радиочувствительностью. В то же время доза на коже и доза в опухоли во всех случаях будет практически одинакова, и, следовательно, согласно определению из [2], для всех случаев РТИ=const=0. Другими словами, применение определения РТИ из [2] не дает возможность различить способы лучевой терапии по эффективности.

Иногда в литературе понятие «терапевтический интервал» употребляют без объяснения сути самого понятия. Например, F.A. Calvo et al. [17] считают, что в случае применения интраоперационной лучевой терапии РТИ можно увеличить за счет уменьшения объема облучаемой мишени за счет хирургической мобилизации, экранирования, а также при использовании адекватной энергии ускоренных электронов. Очевидно, что ни один из названных приемов расширения РТИ не связан с изменением соотношения между радиочувствительностью опухоли и нормальной ткани, т.е. не основан на определении понятия РТИ из [4], что еще раз подтверждает необходимость внести большую определенность в обсуждаемое понятие.

На основе проведенного анализа существующих подходов к определению значений РТИ в данной работе предложено следующее определение: **РТИ равен разности между предельно допустимой дозой для органа, являющегося критическим при конкретном способе облучения, и дозой, создаваемой в нем при достижении в опухоли дозы, необходимой для ее полного уничтожения.**

Для иллюстрации сформулированного определения рассмотрены примеры, в которых сравнивается облучение поверхностной опухоли рентгеновским излучением с верхней граничной энергией 100 кэВ с облучением пучком быстрых моноэнергетических электронов.

Согласно [10], терапия рентгеновским излучением с энергией 100 кэВ может быть применена для опухолевых процессов, распространяющихся на глубину до 2 см, а максимальный размер коллиматора на этом аппарате составляет 50 мм в диаметре. Учитывая, что поле облучения должно захватывать 1–2 см здоровой ткани от края опухоли, в исследованиях принято, что форма опухоли на поверхности тела близка к кругу и ее размер равен 30 мм. Принято также, что минимальная глубина распространения процесса составляет 2 мм, максимальная – 20 мм. При указанных пределах в размере опухоли значения числа клеток в ней, с учетом того, что в опухоли диаметром 1 см содержится $\sim 10^9$ клеток [13], можно оценить: $S_{\min} = 2,7 \times 10^9$ клеток, $S_{\max} = 2,7 \times 10^{10}$ клеток. Будем полагать, что при этом радиочувствительность опухоли практически не зависит от ее объема и характеризуется следующими радиобиологическими параметрами: $n=1,8$; $D_0=1,2$ Гр.

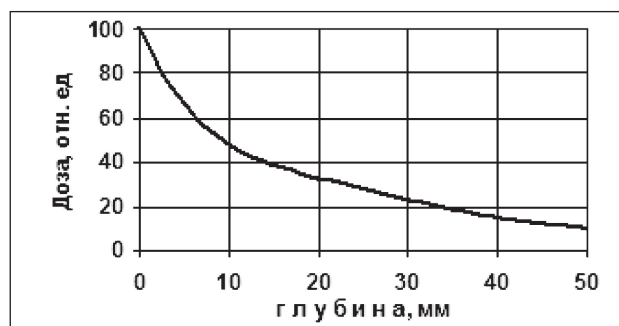


Рис. 3. Распределение дозы рентгеновского излучения с верхней границей энергии 100 кэВ в тканеэквивалентной среде из [10]

Расчет числа выживших клеток опухоли проведен на основе модели, которая предложена в [5, 7] и удовлетворительно отражает основные общие закономерности, имеющие место при проведении лучевой терапии [6]:

$$S = S_0 \{1 - [1 - \exp(-\frac{d}{D_0})]^n\}^N \exp[\varphi(N-1)\Delta T], \quad (1)$$

где S_0 – начальное число клеток в опухоли; N – число сеансов терапии; ΔT – временной интервал между сеансами, сут; φ – параметр роста опухоли, характеризующий размножение опухолевых клеток между сеансами терапии, который в данном случае, согласно работе Н.М. Эммануэль и др. [15], принят равным $\sim 0,01$ сут $^{-1}$.

В качестве критерия излечения локального злокачественного процесса принято условие достижения $S < 1$. Расчет проведен с учетом закономерности распределения дозы, создаваемого рентгеновским излучением с верхней границей энергии 100 кэВ в тканеэквивалентной среде. Указанная закономерность взята в [10] и приведена на рис. 3. За исходный режим фракционирования дозы принят стандартный режим с разовой очаговой дозой, равной 2 Гр, при котором уничтожаются все клетки опухоли при ее распространении в пределах от 0 до 2 мм. По уравнению (1) можно определить, что для достижения этой цели при стандартном режиме фракционирования необходима суммарная очаговая доза, равная 38 Гр. В расчетах учтено, что, в соответствии с известными нормами лучевой терапии, максимальная суммарная доза на коже при стандартном режиме фракционирования дозы не должна превышать 60 Гр.

При распространении опухоли на большую глубину режимы фракционирования дозы при рентгеновском и электроном облучении организованы таким образом, чтобы во всех случаях в самом глубоком слое опухоли, размером 2 мм по ходу пучка излучения, выполнялось условие: РОД 2 Гр, СОД 38 Гр. Соблюдение указанного условия гарантирует уничтожение всех клеток опухоли во всем ее объеме.

Результаты и обсуждение

Для того чтобы определить РТИ для избранного метода лечения, необходимо знать суммарную дозу на коже, создаваемую при облучении опухоли, проникающую на различные глубины. Соответствующая зависимость, найденная при указанных выше условиях, показана на рис. 4, кривая 1. Поскольку предельно допустимая доза для кожи, равная 60 Гр, соответствует стандартному режиму фракционирования, при котором $РОД = 2$, $Гр = \text{const}$, необходимо учесть режим фракционирования дозы в области кожи и зависимость абсолютной дозы на коже привести к стандартному режиму фракционирования. Используя модель время – доза – фракционирование (ВДФ), можно показать, что для имеющихся в решаемой задаче условий между названными дозами существует связь:

$$D_{к, пр} = 0,68 \times D_{к, абс} \times d_{к, фр}^{0,538}, \quad (2)$$

где $D_{к, пр}$ – суммарная доза на коже, приведенная к стандартному режиму фракционирования, Гр; $D_{к, абс}$ – значение абсолютной суммарной дозы на коже, Гр; $d_{к, фр}$ – значение однократной дозы на коже при распространении опухолевого процесса на различную глубину, Гр.

Зависимость приведенной дозы на коже от глубины распространения процесса показана на рис. 4, кривая 2. Отсюда следует, что доза $D=38$ Гр в самом глубоком слое опухоли без превышения предельно допустимой дозы на коже может быть достигнута вплоть до распространения опухоли на глубину $\sim 12,5$ мм. На графике 2 рис. 4 это выражается в том, что зависимость $D_{к, пр}(x)$ пересекает горизонтальную линию сетки, соответствующую 60 Гр, при значении $x \approx 12,5$ мм.

Поскольку критическим органом в рассматриваемом случае является кожа, полученная информация позволяет, в соответствии с предлагаемым определением, найти зависимость РТИ от глубины по соотношению:

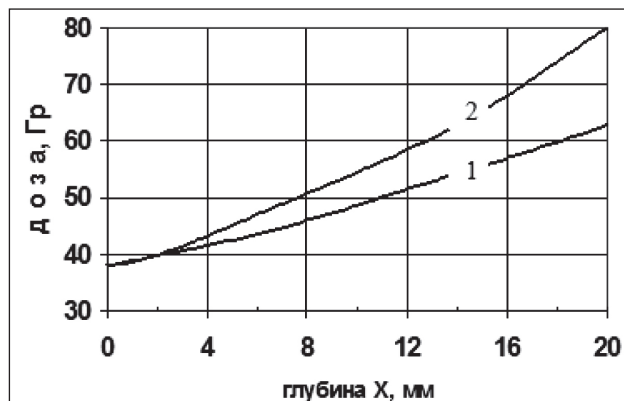


Рис. 4. Зависимость среднего значения дозы для рентгеновского излучения в поверхностном слое кожи толщиной 2 мм при дозе в опухоли, равной 38 Гр на глубине X; 1 – абсолютные значения; 2 – доза, приведенная к стандартному режиму

$$РТИ = D_{прд} - D_{к, пр}(x), \quad (3)$$

где $D_{прд}$ – предельно допустимая доза на коже; $D_{к, пр}(x)$ – доза, создаваемая на коже при полном уничтожении опухоли, распространяющейся до глубины x .

Результаты расчета представлены на рис. 5. Значения РТИ могут приобретать положительные и отрицательные значения. Если опухолевый процесс распространяется до глубины $x < 12,5$ мм, $РТИ > 0$, это означает, что при облучении опухоли, распространяющейся до глубины 12,5 мм, рентгеновским излучением с верхней границей энергии фотонов 100 кэВ могут быть уничтожены все клетки опухоли без превышения толерантной дозы для кожи в 60 Гр. При распространении опухоли на глубины $x > 12,5$ мм уничтожение всех ее клеток без превышения предельно допустимого значения дозы на коже невозможно.

Распределение выживших клеток опухоли по глубине ткани при достижении на поверхности тела предельно допустимой дозы 60 Гр, рассчитанное по уравнению (1), приведено на рис. 6. Видно, что в слоях опухоли, расположенных на глубинах $x < 12,5$ мм, гибнут все клетки, в то время как в более глубоких слоях число выживших клеток с увеличением глубины нарастает. Из полученной информации о значениях РТИ следует, что применение рентгеновского аппарата для лечения пациентов с опухолевым процессом, характеризующимся указанными выше характеристиками, может привести к успеху только в случае, если процесс распространяется на глубины $x \leq 12$ мм, при которых обеспечивается $РТИ \geq 0$. Следовательно, необходимо выбрать источник излучения, обеспечивающий адекватное распределение дозы, и такой РТИ, при котором возможно уничтожение опухолевых клеток во всем объеме опухоли при ее протяженности до 20 мм.

Известно, что для лечения поверхностных новообразований наиболее эффективным является



Рис. 5. Зависимость РТИ для рентгеновского излучения от глубины распространения опухолевого процесса

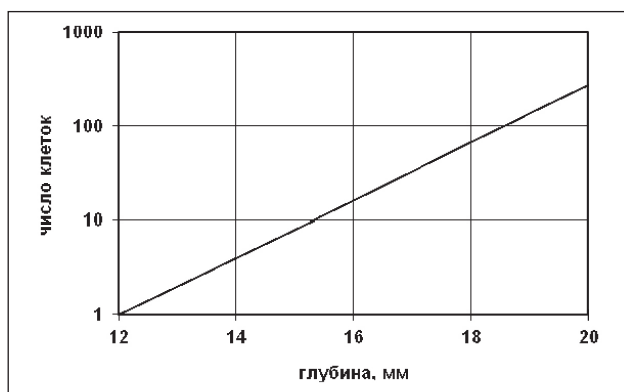


Рис. 6. Число клеток, выживших в слое опухоли толщиной 2 мм, находящемся на глубине x , при дозе на коже 60 Гр

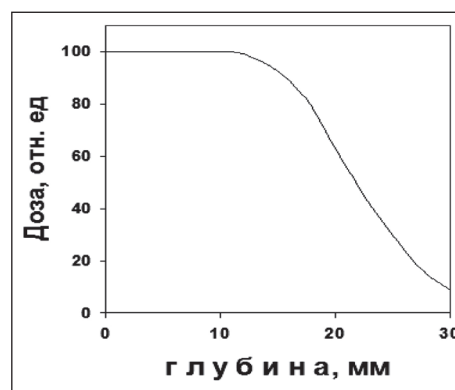


Рис. 7. Распределение поглощенной дозы электронов по глубине облучаемой ткани

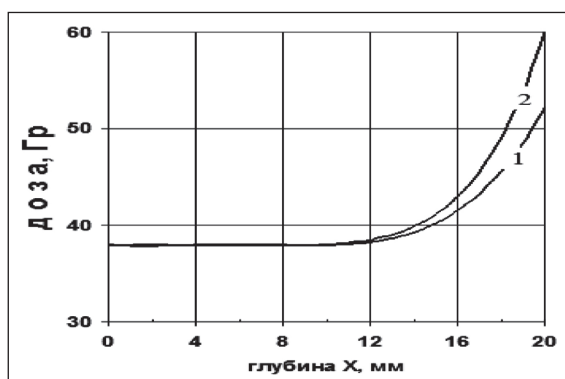


Рис. 8. Зависимость среднего значения дозы для электронов в поверхностном слое кожи толщиной 2 мм при дозе в опухоли, равной 38 Гр, на глубине X ; 1 — абсолютные значения; 2 — доза, приведенная к стандартному режиму

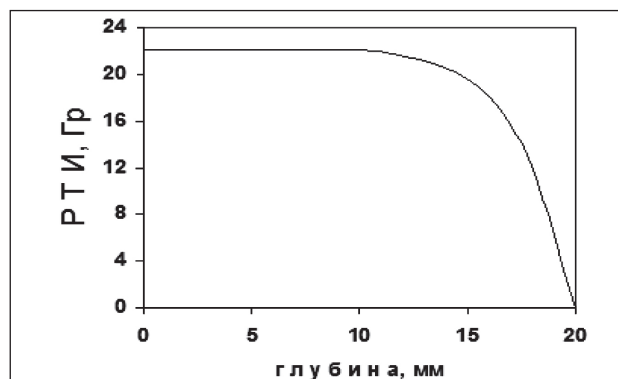


Рис. 9. Значения РТИ для различной глубины распространения опухолевого процесса при облучении опухоли пучком быстрых моноэнергетических электронов с $E_0=6$ МэВ

пучок быстрых моноэнергетических электронов. Конечный пробег этих частиц и высокий градиент дозы на второй половине пути электронов в среде помогают щадить здоровые ткани, находящиеся за опухолью [1]. Одним из типов источников, позволяющих получить пучок быстрых моноэнергетических электронов, является бетатрон.

В нашем случае, когда цель терапии состоит в ликвидации опухолевого процесса, распространяющегося до глубины 20 мм, минимальная энергия частиц должна быть выбрана такой, при которой суммарной поглощенной дозе в 38 Гр на глубине 20 мм будет соответствовать доза в 60 Гр на поверхности тела. В этом случае будут находиться в согласии два условия: распределение дозы по глубине обеспечит уничтожение всех клеток опухоли, и в то же время доза на коже не превысит предельно допустимого значения.

Для определения энергии электронов применено эмпирическое соотношение, рекомендованное в [11]:

$$E_0 = 0,22 + 0,198 \times R_3 + 2,5 \times 10^{-5} \times R_3^2. \quad (6)$$

Здесь E_0 — начальная энергия электронов, МэВ; R_3 — экстраполированный пробег электронов с энергией E_0 , мм.

Расчет по (6) при указанных выше условиях показывает, что начальная энергия электронов в пучке для достижения поставленной цели должна быть равна ~6 МэВ. Для лечения поверхностных опухолей электронным пучком применяют специальный способ формирования распределения дозы, который обеспечивает равномерное распределение дозы на входе в облучаемую ткань (рис. 7).

С учетом распределения дозы по глубине ткани для электронов рассчитаны зависимости суммарной дозы на коже (рис. 8), найдена зависимость РТИ для различной глубины распространения опухолевого процесса при облучении опухоли пучком быстрых моноэнергетических электронов с $E_0=6$ МэВ. Результаты расчета приведены на графике рис. 9, из которого видно, что, в отличие от рентгеновского излучения, для электронов РТИ > 0 при любой распространенности опухолевого процесса. Применение пучка быстрых моноэнергетических электронов позволяет существенно расширить РТИ и обеспечить полное уничтожение опухолевых клеток в заданных пределах. Подчеркнем, что расширение РТИ в приведенном примере при переходе от применения рентгеновского излучения к использованию электронного пучка происходит не за счет изменения радиочувствительности опухоли

относительно радиочувствительности нормальной ткани, как это предполагается в [3, 4], а за счет выбора источника излучения, обеспечивающего адекватное распределение поглощенной дозы. Между тем модификации радиочувствительности опухолевой и нормальной тканей также могут быть применены для расширения РТИ. Безусловно, существуют и другие способы расширения РТИ, среди которых следует отметить разработку новых методов облучения (IMRT, IGRT), оптимизацию

пространственного распределения и оптимизацию фракционирования дозы.

Таким образом, из предлагаемого определения и проведенных расчетов следует, что РТИ, по сути, – это резерв, «запас» толерантности в терминах дозы, который остается в критическом органе или ткани после подведения к опухоли дозы, приводящей к ее уничтожению. Такой подход снимает с понятия РТИ указанные выше неопределенности и противоречия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева А.Н., Афанасьев С.Г., Завьялов А.А., Ли А.А., Тузиков С.А., Авдеев С.В., Евтушенко В.А., Удут В.В. Влияние интраоперационной лучевой терапии на перекисное окисление липидов и антиоксидантный потенциал сыворотки крови больных раком желудка в послеоперационном периоде // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 4. С. 12–18.
2. Климанов В.А. Дозиметрическое планирование лучевой терапии. Ч. 2: Дистанционная лучевая терапия пучками заряженных частиц и нейтронов. Брахитерапия и радионуклидная терапия. М., 2008. 328 с.
3. Костылев В.А., Наркевич Б.Я. Медицинская физика. М., 2008. 460 с.
4. Линденбратен Л.Д., Лясс Ф.М. Медицинская радиология. М., 1979. 390 с.
5. Лисин В.А., Мусабаева Л.И. Количественная оценка лучевых реакций опухолей с учетом их радиобиологических параметров // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1983. Т. 28, № 12. С. 30–34.
6. Лисин В.А. Способ оптимизации фракционирования дозы в лучевой терапии злокачественных опухолей в рамках концепции Эллиса // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1984. Т. 29, № 12. С. 83–87.
7. Лисин В.А. Теоретическая оценка эффективности фракционированного облучения злокачественных опухолей быстрыми нейтронами // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1986. Т. 31, № 10. С. 13–18.

8. Лисин В.А. Оценка предельно допустимой однократной дозы при интраоперационной лучевой терапии // Медицинская физика. 2006. № 4. С. 18–23.
9. Павлов А.С., Фадеева М.А., Карякина Н.Ф. Линейно-квадратичная модель в расчетах изоэффективных доз, в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей. Пособие для врачей. М., 2005. 67 с.
10. Лучевая терапия на короткодистанционном аппарате РУМ-21М. Методические рекомендации / Под ред. Е.Л. Подляшук, В.Ф. Устинова, А.В. Фролова. М., 1986. 16 с.
11. ГОСТ 4.490–89. Ускорители электронов для лучевой терапии. Государственный стандарт Союза ССР. М., 1989. 14 с.
12. Фотина И.Е. Дистанционная радиотерапия: учебное пособие. Томск, 2010. 104 с.
13. Холин В.В. Радиобиологические основы лучевой терапии злокачественных опухолей. Л., 1979. 223 с.
14. Холин В.В. Радиобиологические термины применительно к практике лучевой терапии злокачественных опухолей. Л., 1980. 26 с.
15. Эммануэль Н.М., Кавецкий П.Е., Тарусов Б.Н., Сидорик Е.П. Биофизика рака. Киев, 1976. 296 с.
16. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М., 2004. 549 с.
17. Calvo F.A., Meirino R.M., Orecchia R. Интраоперационная лучевая терапия: обоснование метода, технические аспекты, результаты клинического применения // Онкохирургия. 2010. Т. 2, № 3. С. 73–84.

Поступила 26.01.16
Принята в печать 29.03.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Лисин Валерий Андреевич, доктор технических наук, профессор, главный научный сотрудник отделения радиологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1431-3965.

Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

METHOD OF ASSESSMENT OF RADIOTHERAPEUTIC INTERVAL IN RADIATION THERAPY FOR CANCER CONSIDERING DOSE FRACTIONATION REGIMEN

V.A. Lisin

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk
5, Kooperativny per., 634050-Tomsk, Russia, e-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

Abstract

The analysis of currently available definitions of the term «radiotherapeutic interval» (RTI) has showed that they contain significant uncertainties and do not take into account the dose fractionation regimen. **The aim of the study** was to analyze the current approaches to the definition of the term «radiotherapeutic interval» and to propose a new definition excluding uncertainties and taking into account the dose fractionation regimen. **Materials and methods.** A new approach to the assessment of radiotherapeutic interval was applied to superficial tumors treated with X-rays and fast electron beams. The features of dose distributions characteristic of X-ray and monoenergetic fast electron beams generated in radiotherapy of superficial malignant tumors

were studied. The relationship between radiotherapeutic interval and tumor size for X-ray and monoenergetic fast electron beam radiotherapy was calculated. The algorithm of calculation was consistent with the new definition of the concept of «radiotherapeutic interval». **Results.** A new approach to the definition of «radiotherapeutic interval», which avoids the previous definition's inherent uncertainties and contradictions and takes into account the dose fractionation regimen, has been proposed.

Key words: radiation therapy, radiotherapy interval, X-ray irradiation, fast electrons, dose distribution.

REFERENCES

1. Afanasyeva A.N., Afanasyev S.G., Li A.A., Tuzikov S.A., Avdeev S.V., Yevtushenko V.A., Udui V.V. Effect of intraoperative radiation therapy on lipid peroxidation and antioxidant activity in postoperative period for gastric cancer patients // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2007. № 6. P. 12–18. [in Russian]
2. Klimanov V.A. Dosimetry radiation therapy planning, part 2. M., 2008. 328 p. [in Russian]
3. Kostylev V.A., Narkevich B.Ya. Medical physics. M., 2008. 460 p. [in Russian]
4. Lindenbraten L.D., Lyass F.M. Medical radiology. M., 1979. 390 p. [in Russian]
5. Lisin V.A., Musabaeva L.I. Quantitative assessment of radiation-induced reactions with regard to their radiobiological parameters // *Medical radiology*. 1983. Vol. 28 (12). P. 30–34. [in Russian]
6. Lisin V.A. A method for optimizing dose fractionation in radiation therapy of malignant tumors in terms of the Ellis concept // *Medical Radiology*. 1984. Vol. 29 (12). P. 83–87. [in Russian]
7. Lisin V.A. Theoretical assessment of efficacy of fractionated neutron radiotherapy for cancer // *Medical radiology*. 1986. Vol. 31 (10). P. 13–18. [in Russian]
8. Lisin V.A. Assessment of the maximum tolerated single dose for intraoperative radiation therapy // *Medical physics*. 2006. № 4. P. 18–23. [in Russian]
9. Pavlov A.S., Fadeeva M.A., Karyakina N.F. Linear – quadratic model in calculations of isoeffective doses in the evaluation of antitumor effect and radiation-induced complications in radiation therapy of malignant tumors // *Guidelines for physicians*. M., 2005. 67 p. [in Russian]
10. Radiation therapy using short-distance device. Guidelines / Ed. by E.L. Podlyashchyuk, V.F. Ustinova, A.V. Frolova. M., 1986. 16 p. [in Russian]
11. GOST 4.490-89. The electron accelerators for radiotherapy. State Standard of the USSR. M., 1989. 14 p. [in Russian]
12. Fotina I.E. External beam radiotherapy. Tomsk, 2010. 104 p. [in Russian]
13. Kholin V.V. Radiobiological bases of radiation therapy for cancer. Leningrad, 1979. 223 p. [in Russian]
14. Kholin V.V. Radiobiological terms as applied to the practice of radiotherapy of malignant tumors. Leningrad, 1980. 26 p. [in Russian]
15. Emmanuel N.M., Kavetsky R.E., Tarusov B.N., Sidarik E.P. Biophysics of cancer. Kiev, 1976. 296 p. [in Russian]
16. Yarmonenko S.P., Vainson A.A. Radiobiology of humans and animals. M., 2004. 549 p. [in Russian]
17. Calvo F.A., Meirino R.M., Orecchia R. Intraoperative radiation therapy: technical aspects, clinical results // *Oncosurgery*. 2010. Vol. 2 (3). P. 73–82. [in Russian]

Received 26.01.16

Accepted 29.03.16

ABOUT THE AUTHOR

Lisin Valeriy A., DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Radiology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 1431-3965.

Author declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-12-18
УДК: 616.316-006-036.2

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ БОЛЬШИХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ (ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

В.М. Мерабишвили¹, О.Ф. Чепик¹, Э.Н. Мерабишвили²

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург¹

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург²
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, e-mail: MVM@niioncologii.ru, bogdanova.k@mail.ru¹

Аннотация

Введение. Злокачественные новообразования (ЗНО) больших слюнных желез – относительно редкое новообразование. В 2014 г. в целом по России учтено 1 236 случаев таких заболеваний. По последним данным Международного Агентства по Исследованию Рака (том X), наиболее типичный стандартизованный показатель заболеваемости в различных странах колеблется в пределах 0,6–0,9 на 100 000 мужчин и 0,4–0,6 на 100 000 женщин. **Целью исследования** является проведение впервые в России расчета комплекса аналитических показателей, включая расчет показателей наблюдаемой и относительной выживаемости для оценки эффективности проводимых противораковых мероприятий относительно больных с диагнозом ЗНО больших слюнных желез. **Методы исследования.** Расчет комплекса аналитических показателей проведен на материалах базы данных Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга. Отобрано 896 больных ЗНО больших слюнных желез за период с 1994 по 2013 г. **Результаты.** Установлено, что наиболее часто величина стандартизованных показателей заболеваемости ЗНО больших слюнных желез в различных странах мирового сообщества составляет для мужского населения 0,6–0,9 на 100 000 населения и 0,4–0,6 для женского. В России эти величины соответственно равны 0,7 и 0,4‰₀₀₀₀ (2014 г.), в Санкт-Петербурге – 0,6 и 0,5‰₀₀₀₀ (2014 г.). Подавляющая часть учтенных случаев ЗНО приходится на C07.9 – ЗНО околоушной слюнной железы неуточненной. На ранние стадии (I + II) пришлось 46,6 % первичных больных. Относительная 5-летняя выживаемость составила для мужчин 61,9 %, для женщин – 69,9 %, что немного меньше среднеевропейского уровня (Eurocare). **Заключение.** Проведенное исследование позволило впервые в России исчислить ряд аналитических показателей, характеризующих эффективность противораковых мероприятий относительно больных ЗНО больших слюнных желез в Санкт-Петербурге, включая расчеты показателей относительной 5-летней выживаемости больных.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, слюнные железы, заболеваемость, аналитические показатели, гистологическая характеристика.

Злокачественные новообразования (ЗНО) больших слюнных желез относятся к редко встречающимся новообразованиям. Этой проблеме посвящено большое число работ, в основном клинического профиля. Огромный вклад в развитие проблем опухолей головы и шеи внес профессор А.И. Пачес – один из пионеров в организации и развитии этого направления. Его клиническое руководство «Опухоли головы и шеи», переизданное с дополнениями пять раз, является настольной книгой для специалистов [8–10]. В соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10) эти новообразования

формируют рубрики C07 и C08. В международных изданиях и статистических справочниках России эти две рубрики рассматриваются вместе (C07,08). В настоящей работе мы впервые в России представляем данные о заболеваемости ЗНО слюнных желез не только отдельно по каждой рубрике, но и по подрубикам C08. Учитывая, что в государственной отчетности ф.№ 35 не предусмотрено рассмотрение отдельно сведений по рубрикам C07,08, все аналитические показатели определены нами на материалах базы данных популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга [4].

Злокачественные новообразования больших слюнных желез в мире

В настоящее время в мире существует 423 популяционных раковых регистра, работающих по международным стандартам, в том числе первый и единственный в России – Популяционный раковый регистр Санкт-Петербурга [4, 5, 12, 13]. На рис. 1 и 2 представлены ведущие раковые регистры некоторых стран, дано их ранговое распределение по уровню стандартизованного показателя заболеваемости ЗНО больших слюнных желез (C07,08) отдельно для мужчин и женщин. Наибольший стандартизованный показатель заболеваемости ЗНО слюнных желез зарегистрирован в Бразилии – $1,9 \text{ ‰}$ для мужчин и $1,0 \text{ ‰}$ для женщин. Наиболее типичный уровень показателя заболеваемости ЗНО слюнных желез составляет для мужчин $0,6\text{--}0,9 \text{ ‰}$, для женщин – $0,5\text{--}0,7 \text{ ‰}$. В эту группу входят показатели, рассчитанные и для жителей Санкт-Петербурга [13].

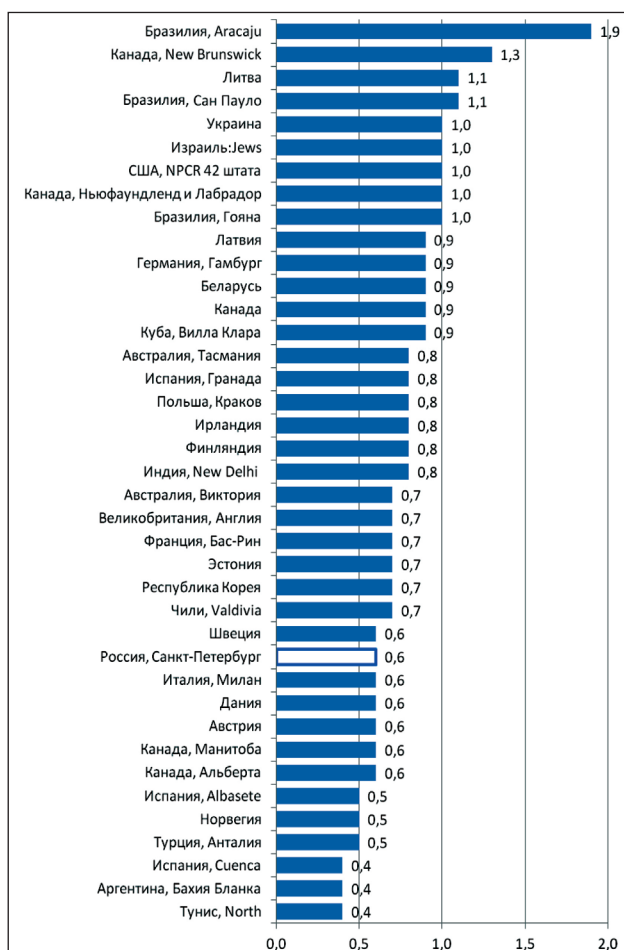


Рис. 1. Распределение стандартизованных показателей заболеваемости мужского населения некоторых стран ЗНО околоушной слюнной железы, других и неуточненных больших слюнных желез (C07, 08). «Рак на пяти континентах». Т. X, Sci. publ. 164 [14]

Злокачественные новообразования больших слюнных желез в России

Злокачественные новообразования больших слюнных желез представлены по России только в ф.№ 7, регистрирующей первичные случаи ЗНО. В ф.№ 35 данная рубрика для расчета аналитических показателей не предусмотрена [11].

В табл. 1 представлена динамика абсолютных и относительных величин, характеризующих заболеваемость населения России ЗНО слюнных желез [2]. Представленные расчеты показывают, что за период с 2000 по 2014 г. в среднем по России не произошло каких-то существенных изменений в динамике заболеваемости ЗНО слюнных желез и у мужчин, и у женщин.

Мужское население

Максимальные стандартизованные показатели заболеваемости ЗНО больших слюнных желез зарегистрированы в Костромской области – $2,4 \text{ ‰}$ и в Республике Тыва – $2,17 \text{ ‰}$. Показатель превышающий $1,5 \text{ ‰}$, выявлен в Калмыкии, Орловской

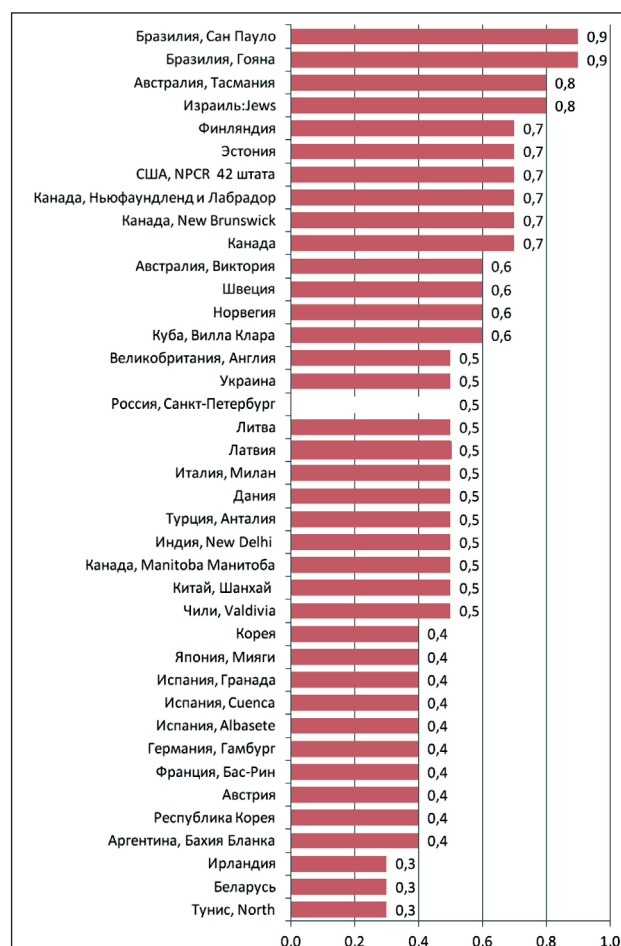


Рис. 2. Распределение стандартизованных показателей заболеваемости женского населения некоторых стран ЗНО околоушной слюнной железы, других и неуточненных больших слюнных желез (C07, 08). «Рак на пяти континентах». Т. X, Sci. publ. 164 [14]

Таблица 1

Динамика заболеваемости населения России ЗНО больших слюнных желез (C07,08) [2]

Период наблюдения	Мужчины			Женщины			Оба пола		
	Абс. числа	«Грубый» показатель	Стандарт. показатель	Абс. числа	«Грубый» показатель	Стандарт. показатель	Абс. числа	«Грубый» показатель	Стандарт. показатель
2000	558	0,82	0,68	554	0,7	0,45	1102	0,76	0,53
2010	594	0,9	0,71	582	0,76	0,45	1176	0,83	0,53
2014	641	0,95	0,70	596	0,76	0,41	1236	0,85	0,53

Таблица 2

Ранговое распределение стандартизованных показателей (мировой стандарт) заболеваемости мужского населения некоторых административных территорий России в 2014 году ЗНО околоушной слюнной железы, других и неуточненных больших слюнных желез (C07,08) [2]

№	Республика, край, область	Стандартизованный показатель	№	Республика, край, область	Стандартизованный показатель
1	Костромская область	2,41	50	Хабаровский край	0,61
2	Республика Тыва	2,17	51	Камчатский край	0,61
3	Республика Калмыкия	2,12	...	...	...
4	Орловская область	1,96	67	Калининградская область	0,41
5	Республика Хакасия	1,83	68	Кировская область	0,41
6	Забайкальский край	1,63	69	г. Москва	0,39
7	г. Севастополь	1,57	70	Владимирская область	0,35
...	...	...	...	...	...
39	Россия	0,70	74	Пермский край	0,26
...	...	...	75	Республика Башкортостан	0,26
47	Республика Татарстан	0,62	76	Курская область	0,23
48	Архангельская область	0,61	77	Республика Кабардино-Балкария	0,23
49	г. Санкт-Петербург	0,61	78	Ленинградская область	0,19
			79	Республика Чечня	0,19

области, Республике Хакасия, Забайкальском крае и в Севастополе, при среднероссийском показателе 0,7 ‰₀₀₀₀. В Санкт-Петербурге этот показатель равен 0,61 ‰₀₀₀₀ в Москве – 0,39 ‰₀₀₀₀. Показатель меньше 0,2 ‰₀₀₀₀ зарегистрирован в Пермском крае, Башкортостане, Курской области, Кабардино-Балкарии, Чечне и Ленинградской области. Ни одного случая ЗНО слюнной железы не выявлено в Псковской, Магаданской и Сахалинской областях, Ямало-Ненецком и Чукотском АО, Республике Алтай (табл. 2) [2].

Женское население

Максимальный стандартизованный показатель заболеваемости женщин ЗНО больших слюнных желез выявлен в Камчатском крае – 1,67 ‰₀₀₀₀ и Забайкальском крае – 1,07 ‰₀₀₀₀. Показатель заболеваемости более 0,9 ‰₀₀₀₀ выявлен в Новосибирской, Магаданской и Курской областях. При среднероссийском показателе – 0,41 ‰₀₀₀₀ в Санкт-Петербурге его величина составила 0,52 ‰₀₀₀₀ в Москве – 0,18 ‰₀₀₀₀. Показатель меньше 0,1 ‰₀₀₀₀ установлен для женщин Севастополя, Чувашии и Удмуртии. На восьми административных территориях не выявлено ни одного случая ЗНО больших слюнных желез у женщин (табл. 3) [2].

Злокачественные новообразования больших слюнных желез в Санкт-Петербурге

В Санкт-Петербурге – Ленинграде анализ динамических рядов стандартизованных показателей заболеваемости ЗНО слюнных желез возможно проводить с 1980 г. [1], а также на основе только что изданной монографии по БД ПРР «Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость)» [4] и монографий МАИР «Рак на пяти континентах» – с 1983 г. [12]. Ежегодно в Санкт-Петербурге регистрируется 30–50 новых случаев ЗНО больших слюнных желез. С 2000 по 2014 г. стандартизованный показатель заболеваемости немного снизился. Уровень заболеваемости мужского населения не имеет существенных отличий от аналитических показателей среди женского населения (табл. 4). Более детальную характеристику можно получить из нашей монографии «Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге» [4], подготовленную не на материалах государственной отчетности, а на основе базы данных Популяционного ракового регистра. Там же представлена динамика возрастно-половых показателей [4].

До 35-летнего возраста практически не регистрируются случаи заболевания ЗНО больших

Таблица 3

Ранговое распределение стандартизованных показателей (мировой стандарт) заболеваемости женского населения некоторых административных территорий России в 2014 году ЗНО околоушной слюнной железы, других и неуточненных больших слюнных желез (C07,08) [2]

№	Республика, край, область	Стандартизованный показатель	№	Республика, край, область	Стандартизованный показатель
1	Камчатский край	1,67	68	Амурская область	0,20
2	Забайкальский край	1,07	69	Владимирская область	0,19
3	Новосибирская область	0,98	70	г. Москва	0,18
4	Магаданская область	0,93	71	Республика Северная Осетия	0,16
5	Курская область	0,90	72	Ивановская область	0,15
	...			...	
22	Хабаровский край	0,56	75	г. Севастополь	0,09
23	Краснодарский край	0,53	76	Республика Чувашия	0,08
24	г. Санкт-Петербург	0,52	77	Республика Удмуртия	0,06
25	Ростовская область	0,48	78	Новгородская область	0,00
26	Нижегородская область	0,48	79	Республика Мордовия	0,00
	...		80	Ямало-Ненецкий а.о.	0,00
38	Брянская область	0,42	81	Республика Бурятия	0,00
39	Россия	0,41	82	Республика Тыва	0,00
40	Кемеровская область	0,40	83	Сахалинская область	0,00
	...		84	Чукотский АО	0,00
			85	Еврейская АО	0,00

Таблица 4

Динамика показателей заболеваемости населения Санкт-Петербурга ЗНО больших слюнных желез

Период на- блюдения	Мужчины				Женщины				Оба пола	
	Абс. числа	«Грубый» показатель	Стандарт. показатель	Абс. числа	«Грубый» показатель	Стандарт. показатель	Абс. числа	«Грубый» показатель	Стандарт. показатель	
2000	18	0,86	0,65	35	1,37	0,81	53	1,14	0,74	
2005	17	0,83	0,51	31	1,22	0,58	48	1,05	0,55	
2010	27	1,31	0,89	27	1,06	0,54	54	1,17	0,66	
2013	12	0,52	0,36	20	0,72	0,38	32	0,6	0,37	
2014	21	0,90	0,61	27	0,96	0,52	48	0,93	0,54	

слюнных желез среди мужского населения и до 30 лет – среди женского. Наибольшее число случаев заболеваний пришлось на возрастные группы от 50 до 75 лет у мужчин, с максимальным показателем заболеваемости у 60-летних мужчин (6,5 и 8,23 ‰₀₀₀₀). В тех же возрастных группах отмечены максимальное число первичных случаев заболеваний и максимальные уровни на более низких по возрасту показателях (табл. 5).

В табл. 6 представлена детальная характеристика структуры ЗНО больших слюнных желез с учетом четвертого знака МКБ-10. Основную группу в течение двух периодов наблюдения составляют ЗНО неуточненной слюнной железы (C07.9) и ЗНО большой неуточненной слюнной железы (C08.9). Несколько увеличен удельный вес поднижнечелюстной железы (C08.0) – с 13,7 до 16,5 %. Возрос и удельный вес подъязычной слюнной железы (C08.1) – с 0,5 до 2,3 %, вероятно, в связи с более тщательным подходом к установлению диагноза и уменьшением доли неуточненных случаев ЗНО большой слюнной железы (C08.9).

На протяжении всего периода наблюдения – с 1994 по 2012 г. – уровень морфологической верификации ЗНО слюнных желез при рассмотрении отдельно рубрик C07 и C08, с учетом пола, колебался в пределах 90–95–100 %. В табл. 7 представлена гистологическая структура ЗНО больших слюнных желез за два периода наблюдения.

Сравнивая два периода наблюдения (1994–2001 и 2002–2012 гг.), видим существенное (с 12,0 до 3,7 %) снижение удельного веса рубрики M8000/3 – новообразование злокачественное; данная рубрика фактически не представляет гистотип опухоли. Практически в 2 раза (с 3,2 до 5,8 %) возрос удельный вес мукоэпидермоидного рака – M8430/3. А.И. Пачес и Т.Д. Таболинская в главе «Опухоли слюнных желез» клинического руководства, посвященного опухолям головы и шеи [10], отмечают, что в практике работы крупного онкологического центра удельный вес мукоэпидермоидного рака среди всех опухолей слюнных желез составлял 21,6 %. Нами установлено, что на популяционном уровне данное медленно прогрессирующее ново-

Таблица 5

Динамика возрастно-половых показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями больших слюнных желез населения Санкт-Петербурга (БД ПРР)

Абсолютные числа (мужчины)																	
Годы	Всего	0–14	15–	20–	25–	30–	35–	40–	45–	50–	55–	60–	65–	70–	75–	80–	85+
1995	19	–	–	–	–	–	–	2	–	–	2	5	5	1	2	1	1
2000	19	–	–	–	–	–	1	–	–	3	2	5	1	6	–	–	1
2005	20	–	–	–	1	–	–	–	–	2	2	1	7	3	2	2	–
2010	32	–	–	–	–	1	1	1	3	2	4	7	5	2	1	4	1
На 100 000 мужского населения каждой возрастной группы																	
1995	19	–	–	–	–	–	–	1,1	–	–	1,4	5,2	5,4	2,4	8,4	5,5	11,3
2000	19	–	–	–	–	–	0,6	–	–	2,0	2,6	4,1	1,3	2,9	–	–	–
2005	20	–	–	–	–	–	–	–	–	1,4	1,5	1,5	6,9	5,2	4,3	11,6	–
2010	32	–	–	–	–	0,6	0,6	0,7	1,8	1,3	3,0	6,5	8,23	2,66	2,33	15,16	7,58
Абсолютные числа (женщины)																	
Годы	Всего	0–14	15–	20–	25–	30–	35–	40–	45–	50–	55–	60–	65–	70–	75–	80–	85+
1995	27	–	1	–	–	1	2	1	1	1	5	3	4	2	5	–	1
2000	28	–	–	–	–	2	3	–	2	4	2	4	5	2	2	–	2
2005	28	–	–	–	–	–	2	1	3	5	3	1	4	1	3	5	–
2010	31	–	–	1	–	–	2	–	2	5	3	5	3	3	2	3	2
На 100 000 женского населения каждой возрастной группы																	
1995	27	–	0,7	–	–	0,5	0,9	0,5	0,5	0,9	2,6	2,0	2,5	1,5	6,8	–	2,8
2000	28	–	–	–	–	1,3	1,5	–	1,0	2,0	1,9	2,2	3,7	1,4	2,0	–	2,4
2005	28	–	–	–	–	–	1,2	0,5	1,4	3,5	1,6	1,0	2,3	0,4	2,7	7,2	–
2010	31	–	–	0,5	–	–	1,2	–	1,0	2,4	1,5	3,1	2,9	2,0	2,0	3,9	4,0

Таблица 6

Динамика структуры заболеваемости ЗНО больших слюнных желез с учетом четвертого знака МКБ-10. БД ПРР. Санкт-Петербург

Топография	1994–2001 гг.				2002–2013 гг.			
	Муж.	Жен.	Итого	%	Муж.	Жен.	Итого	%
C07.0 ЗНО околоушной слюнной железы	–	1	1	0,3	1	–	1	0,2
C07.9 ЗНО околоушной слюнной железы неуточненной	118	135	253	67,8	162	214	376	71,6
C08.0 ЗНО поднижнечелюстной железы	29	22	51	13,7	38	47	85	16,5
C08.1 ЗНО подъязычной железы	1	1	2	0,5	7	5	12	2,3
C08.8 Поражение больших слюнных желез, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций	1	1	2	0,5	–	–	–	–
C08.9 ЗНО большой слюнной железы неуточненной	37	27	64	17,2	28	21	49	9,4
Итого	186	187	373	100,0	236	287	523	100,0

Таблица 7

Динамика морфологической структуры ЗНО слюнных желез в Санкт-Петербурге. БД ПРР

Морфологический тип	1994–2001 гг.		2002–2012 гг.	
	Абс. число	%	Абс. число	%
M8000/3 Новообразование злокачественное	30	12,0	14	3,7
M8070/3 Плоскоклеточный рак БДУ	25	10,0	50	13,2
M8140/3 Аденокарцинома БДУ	72	28,7	136	35,8
M8200/3 Аденокистозный рак	76	30,1	114	29,9
M8020/3 Недифференцированный рак БДУ	15	6,0	13	3,4
M8071/3 Плоскоклеточный рак ороговевающий БДУ	9	3,6	9	2,4
M8072/3 Плоскоклеточный рак крупноклеточный неороговевающий	8	3,2	8	2,1
M8430/3 Мукоэпидермоидный рак	8	3,2	22	5,8
M8021/3 Анапластический рак БДУ	5	2,0	10	2,6
M8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак	3	1,2	4	1,1
Итого	251	100,0	380	100,0

Таблица 8

Динамика структуры ЗНО слюнных желез (C07,08) в Санкт-Петербурге. БД ПРР

Стадия	1994–2000 гг.				2001–2008 гг.				2009–2013 гг.			
	Муж.	Жен.	Итого	%	Муж.	Жен.	Итого	%	Муж.	Жен.	Итого	%
I стадия	6	20	26	8,0	15	38	53	15,1	8	22	30	13,6
II стадия	46	76	122	37,2	37	66	103	29,5	27	39	66	30,1
III стадия	40	25	65	19,9	57	45	102	29,1	33	32	65	29,5
IV стадия	32	16	48	14,7	38	24	62	17,7	16	17	33	15,0
Без указания стадии	40	26	66	20,2	15	15	30	8,6	13	13	26	11,8
Итого	164	163	327	100,0	162	188	350	100,0	97	123	220	100,0

образование, имеющее высокий уровень относительной выживаемости, встречается значительно реже.

В табл. 8 представлена динамика структуры ЗНО больших слюнных желез за три периода наблюдения в Санкт-Петербурге. Обращает на себя внимание резкое снижение (с 20,2 до 11,8 %) удельного веса больных, которым не была поставлена стадия заболевания, их стало меньше практически в два раза. Почти неизменным остался удельный вес больных с IV стадией заболевания (около 15 %). Реальная величина удельного веса ранних стадий

заболевания при расчете показателей 5-летней выживаемости значительно ниже [3, 6, 7].

Таким образом, ЗНО больших слюнных желез относится к относительно редко встречающимся новообразованиям. Не выявлено резких различий в уровнях стандартизованных показателей заболеваемости. Отмечается достаточно высокий уровень морфологической верификации опухолей. Анализ динамики распределения больных по гистологическим типам опухолей выявил положительную динамику – существенное снижение удельного веса больных с неустановленным гистотипом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в Ленинграде / Под ред. Р.И. Вагнера, В.М. Мерабишвили. Л., 1991. 158 с.
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. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб., 2006. 438 с.
4. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость) / Под ред. А.М. Беляева. СПб., 2015. 296 с.
5. Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2011–2012 годы, углубленная разработка базы данных регистра по международным стандартам). Популяционный раковый регистр (IACR-№221) / Ред. В.М. Колабути, А.М. Беляев. СПб., 2013. Т. 18. 368 с.
6. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей. СПб., 2011. Ч. I. 221 с.
7. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей. СПб., 2011. Ч. II. 247 с.
8. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 1983. 416 с.
9. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 1971. 388 с.
10. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. М., 2013. 478 с.
11. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 236 с.
12. Cancer incidence in five continents. Vol. I–X. URL: <http://www.cis.iarc.fr/C15I-IX/C15I-ix.htm> (12.12.2015).
13. Cancer incidence in five continents. Vol. X // IARC. Sci. Publ. № 164. Lyon, 2014.

Поступила 15.12.15

Принята в печать 29.02.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мерабишвили Вахтанг Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, председатель научно-методического Совета по развитию информационных систем онкологической службы Северо-Западного региона России, заведующий научным отделом противораковой борьбы, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). E-mail: MVM@niioncologii.ru, bogdanova.k@mail.ru. SPIN-код: 5705-6327.

Чепик Олег Федорович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научного отдела морфологии опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). E-mail: MVM@niioncologii.ru.

Мерабишвили Эльвира Назаровна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). E-mail: MVM@niioncologii.ru.

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

EPIDEMIOLOGY OF MALIGNANT TUMORS OF LARGE SALIVARY GLANDS (POPULATION-BASED STUDY)

V.M. Merabishvili¹, O.F. Chepik¹, E.N. Merabishvili²
N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg¹

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg²
68, Leningradskaya Street, 197758-Saint-Petersburg, township Pesochnyj, Russia
e-mail: MVM@niioncologii.ru, bogdanova.k@mail.ru¹

Abstract

Introduction. Malignant tumors of large salivary glands are a relatively rare malignancy. In 2014 as a whole in Russia 1236 cases of these diseases were registered. According to the latest data of the International Agency for Research on Cancer (Volume X) the most common standardized incidence rate in various countries ranges from 0.6–0.9 per 100,000 men and 0.4–0.6 per 100,000 women. **Aim of study.** The aim of this study is to carry out for the first time in Russia an estimation of a complex of analytical rates including an evaluation of observed and relative survival rates to assess the effectiveness of cancer control related to patients with a diagnosis of malignant tumors of large salivary glands. **Material and methods.** An estimation of a complex of analytical rates was conducted in accordance with database of the Population-based Cancer Registry of St. Petersburg. There were selected 896 patients with a diagnosis of malignant tumors of large salivary glands from 1994 to 2013. **Results.** It was found that the most frequent value of the standardized incidence rates of malignant tumors of large salivary glands in different countries of the world community for the male population was 0.6–0.9 per 100,000 population and 0.4–0.6 for the female. These values were equal to 0.7 and 0.4 ‰_{0000} in Russia (2014), and 0.6 and 0.5 ‰_{0000} in St. Petersburg (2014). The vast majority of recorded cases of malignant tumors of large salivary glands were for S07.9 – of malignant tumors of large salivary glands undefined. 46.6 % of primary patients had early stages (I + II). A relative 5-year survival rate was 61.9 % for men and 69.9 % for women, which was slightly less than the European average (Eurocare). **Conclusion.** This study for the first time in Russia allowed estimating series of analytical rates characterizing the effectiveness of cancer control related to patients with malignant tumors of large salivary glands in St. Petersburg including estimations of a 5-year relative survival of patients.

Key words: malignant tumors, salivary glands, incidence, analytical rates, histological characteristics.

REFERENCES

1. *Malignancies* in Leningrad / pod red. R.I. Vagnera, V.M. Merabishvili. Leningrad, 1991. 158 p. [in Russian]
2. *Malignant tumors 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. *Merabishvili V.M.* The survival of cancer patients. SPb., 2006. 438 p. [in Russian]
4. *Merabishvili V.M.* Malignant tumors in Saint-Petersburg (analysis of cancer registry database according to international standards: morbidity, mortality, survival) / Ed. by A.M. Belyaev. SPb., 2015. 296 p. [in Russian]
5. *Merabishvili V.M.* Cancer control in St. Petersburg (operative report for 2011–2012, precise elaboration of registry's data base in accordance with international standards). Population-based Cancer Registry (IACR №221) Sci. publ. №18 / Ed. V.M. Kolabutin, A.M. Belyaev. SPb., 2013. 368 p. [in Russian]
6. *Merabishvili V.M.* Oncological Statistics (traditional methods, new information technologies). Guidelines for physicians. Part I. SPb., 2011. 221 p. [in Russian]
7. *Merabishvili V.M.* Oncological Statistics (traditional methods, new information technologies). Guidelines for physicians. Part II. SPb., 2011. 247 p. [in Russian]
8. *Paches A.I.* Head and neck tumors. M., 1983. 416 p. [in Russian]
9. *Paches A.I.* Head and neck tumors. M., 1971. 388 p. [in Russian]
10. *Paches A.I.* Head and neck tumors. Clinical guidelines. M., 2013. 478 p. [in Russian]
11. *The state of cancer care in the population of Russia in 2014* / Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2015. 235 p. [in Russian]
12. *Cancer incidence in five continents*. Vol. I–X. URL: <http://www.ci5.iarc.fr/C151-IX/C151-ix.htm> (12.12.2015).
13. *Cancer incidence in five continents*. Vol. X // IARC. Sci. Publ. № 164. Lyon, 2014.

Received 15.12.15
Accepted 29.02.16

ABOUT THE AUTHORS

Merabishvili Vakhtang M., MD, DSc, Professor, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (St. Petersburg, Russia). E-mail: MVM@niioncologii.ru; bogdanova.k@mail.ru. SPIN-code: 5705-6327

Chepik Oleg F., MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of Tumor Morphology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (St. Petersburg, Russia). E-mail: MVM@niioncologii.ru.

Merabishvili Elvira N., MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Histology, Embryology and Cytology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia). E-mail: MVM@niioncologii.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

РАК ПЕЧЕНИ И ЕГО ФАКТОРЫ РИСКА В НОВОСИБИРСКЕ

О.В. Решетников¹, Т.Г. Опенко^{1,3}, С.А. Курилович^{1,2},
А.А. Хрянин², С.К. Малютина^{1,2}

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»,
г. Новосибирск¹

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск²

ФГБУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», г. Новосибирск³
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, e-mail: reshetnikov_ov@mail.ru¹

Аннотация

Проанализированы динамика заболеваемости и смертности от первичного рака печени у населения Новосибирска по данным популяционного регистра рака и регистра общей смертности за 25 лет (1988–2012 гг.), а также уровень факторов риска этой патологии. Выявлено снижение заболеваемости и смертности от рака печени в 2–2,5 раза. Среди факторов риска отмечено существенное снижение заболеваемости гепатитом В и увеличение заболеваемости гепатитом С. Распространённость метаболического синдрома, описторхозной инвазии и употребление алкоголя остаются стабильно высокой. Обсуждается эпидемиологический прогноз для рака печени в ближайшие годы в регионе.

Ключевые слова: рак печени, эпидемиология, факторы риска.

Первичный рак печени (РП) занимает во всем мире 5-е место в общей структуре злокачественных опухолей у мужчин и 7-е место – у женщин, являясь третьей наиболее частой причиной смерти онкологических больных. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – наиболее частый гистологический тип РП, на нее приходится 85–90 % первичного рака печени. Прогноз при ГЦК неудовлетворительный, «индекс злокачественности» (отношение смертности к заболеваемости) составляет 0,95 [17]. Заболеваемость ГЦК особенно высока в Восточной и Юго-Восточной Азии и в Африке, промежуточная – в Южной Европе, низкая – в большинстве стран с высоким уровнем доходов. Хроническое инфицирование, вызванное вирусами гепатита В или С, является основным фактором риска развития ГЦК. В экономически развитых странах важную роль в канцерогенезе ГЦК играют чрезмерное потребление алкоголя, табакокурение, избыточный вес, диабет, семейные и генетические факторы, некоторые диетические аспекты [10].

В мире ежегодно регистрируется 564 000 новых случаев РП, в том числе 398 000 – у мужчин и 166 000 – у женщин. Выявляемость рака печени у мужчин, как правило, в 2–4 раза выше, чем у женщин. В странах с высоким уровнем риска РП может возникнуть в молодом возрасте (до 20 лет), в то время как в регионах с низким риском РП в возрасте до 50 лет встречается редко. Заболеваемость РП возрастает в ряде развитых стран, включая США, и увеличение, вероятно, продолжится в течение нескольких десятилетий. Тенденция явля-

ется результатом когортного эффекта, связанного с заражением вирусами гепатитов В и С, которое достигло своего пика в 1950–80-е гг. В отдельных регионах ряда развивающихся стран заболеваемость РП уменьшилась, возможно, в результате использования вакцинации против вируса гепатита В и улучшения качества пищи. Географическая вариабельность заболеваемости РП во многом объясняется распределением вирусов гепатитов В и С и афлотоксинов. Атрибутивный риск для комбинированного воздействия этих инфекций оценивается в 80 % и более случаев рака печени во всем мире. Рак печени в значительной степени поддается профилактике с помощью вакцинации против гепатита В, а также скрининга крови и ее продуктов на наличие маркеров вирусов гепатитов В и С [9]. Однако эпидемия жировой болезни печени, включающая от 10 до 20 млн человек в одной только Германии, по прогнозам, приведет к дальнейшему значительному увеличению числа больных с ГЦК [23].

Отмечены новые географические закономерности и долговременные тенденции в смертности от ГЦК в Европе, США, Японии и Австралии. Так, смертность от ГЦК в некоторых западных странах значительно выросла в последние годы [10]. Это увеличение может быть связано, с одной стороны, с увеличением числа пациентов с гепатитом В и С, а с другой – с высокой частотой заболеваний, связанных с алкоголем [14].

Пациенты с циррозом печени имеют повышенный риск развития ГЦК. Хотя степень риска

варьирует в широких пределах, в зависимости от причины цирроза печени в разных регионах мира, в недавнем руководстве решено не проводить дифференцирования между ГЦК различной этиологии [20]. Таким образом, все пациенты с циррозом печени представляют группу риска вне зависимости от его этиологии.

Представляет интерес изучение динамики заболеваемости ГЦК на протяжении больших промежутков времени и сравнение её с распространённостью факторов риска в разных популяциях. Такую возможность дают регистры, в которых накапливаются значительные массивы данных о заболеваемости. По сравнению с данными официальной статистики регистры позволяют проводить более глубокие аналитические исследования, оценивать многолетние, поло-возрастные, морфологические различия, эффективность разных видов лечения и показатели выживаемости [5]. Интеграция территориальных регистров позволяет проводить широкомасштабные эпидемиологические исследования, изучать онкологическую ситуацию, факторы риска, эффективность противораковых мероприятий.

Цель исследования – изучить многолетнюю динамику заболеваемости и смертности от рака печени и сопоставить её с распространённостью факторов риска в те же годы в популяции г. Новосибирска.

Материал и методы

В исследовании использованы данные популяционных регистров рака и регистра общей смертности, которые ведутся в НИИ терапии и профилактической медицины. Популяционный регистр рака в г. Новосибирске сформирован по извещениям обо всех впервые выявленных случаях рака (форма № 281), картам диспансерного наблюдения (форма № 030-6/у) и журналам учета больных онкологических кабинетов муниципальных поликлиник. Период действия: 1988–2012 гг. Регистр общей смертности включает данные о смертности от всех причин на основании врачебных свидетельств о смерти (форма № 106/у) и дополнительных источников информации (выписки из историй болезни, журналы вскрытий судебно-медицинской экспертизы). Период действия: 1985–2012 гг. Оба регистра функционируют на территории двух районов г. Новосибирска (345 000 жителей), учитывают лиц, постоянно там проживающих. Код присваивается по МКБ-10. Полученные результаты можно экстраполировать на всю популяцию г. Новосибирска.

Выполнен анализ записей регистра рака, регистра общей смертности, расчеты заболеваемости, смертности, среднего возраста и другие показатели с использованием пакета прикладных программ SPSS, версия 11.5, по 5-летним интервалам. Значимость различий между средними показателями

оценивали по критерию Стьюдента (для нормального распределения признаков). Критерий статистической значимости – уровень $p < 0,05$.

Данные об инфицированности населения НСО вирусными гепатитами В и С были получены из протоколов Роспотребнадзора по Новосибирской области (НСО). Регистрация ВГВ проводится с 1995 г., ВГС – с 2002 г. Данные о потреблении алкоголя в РФ были любезно предоставлены профессором А.В. Немцовым [4].

Результаты исследования

За период 1988–2012 гг. в регистр рака внесено 30 320 записей о впервые выявленных случаях злокачественных новообразований (ЗНО) (46,4 % мужчин и 53,6 % женщин). Первичный рак печени (МКБ-10: C22) составляет 1,7 % от всех ЗНО. В период 1988–1992 гг. доля РП была 2,5 %, а в 2008–2012 гг. она снизилась до 1,1 % (оба пола). В РФ доля РП в структуре онкозаболеваемости снизилась с 1,6 % в 2001 г. до 1,25 % в 2011 г. [2].

Морфологическая верификация РП, по данным нашего регистра, находится на невысоком уровне – менее 30 % случаев, что ниже среднего уровня в РФ – 46,6 % [2]. При этом большую часть составила ГЦК – 55 %, аденокарциномы разной степени дифференцировки – 14,5 %, недифференцированный рак и холангиокарциномы – по 12 %, ангиосаркомы, фибросаркомы и трабекулярный рак представлены единичными случаями.

В г. Новосибирске наблюдается общая для РФ тенденция увеличения среднего возраста выявления всех ЗНО для лиц обоего пола с 61,2 до 63,7 года ($p = 0,000$). Увеличился также и возраст выявления РП: у мужчин – на 3,1 года (62,2 года в 1988–1992 гг. и 65,3 года в 2008–2012 гг., $p = 0,136$); у женщин – на 2,7 года (67,2 и 72,5 года, $p = 0,030$). Средний возраст выявления РП у женщин во все годы наблюдения был выше, чем у мужчин ($p < 0,001$).

Относительные показатели заболеваемости раком печени по 5-летним интервалам приведены в табл. 1. Относительно высокие в 1988–1992 гг. показатели заболеваемости РП снизились в 2,5 раза у мужчин и в 2,2 раза у женщин к 2008–2012 гг., но в г. Новосибирске они были выше, чем в среднем по РФ. На всём протяжении периода регистрации заболеваемость мужчин была в 2 раза выше, чем женщин. Как возможная причина снижения регистрации РП рассматривается расширение диагностических возможностей визуализации в последние десятилетия. Можно предположить, что некоторые случаи опухолевого поражения печени, определяемые раньше как РП, стали более точно диагностироваться как другие заболевания, например метастатическое или паразитарное поражение печени, но какова доля этих диагнозов – оценить трудно. По данным официальной статистики, снижение доли ЗНО неточно обозначенных, вторич-

Таблица 1

**Относительные показатели заболеваемости раком печени, г. Новосибирск, 1988–2012 гг.,
на 100 000 жителей, мировой стандарт**

	Временной интервал, годы					Кратность снижения за период	РФ, 2011 [2]
	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012		
Мужчины	10,9	8,0	6,9	2,7	4,6	2,4	4,1
Женщины	5,1	4,3	2,4	2,8	2,3	2,2	1,9
Оба пола	7,2	5,7	4,0	2,8	2,9	2,5	2,7

Таблица 2

**Относительные показатели смертности от рака печени, г. Новосибирск, 1988–2012 гг.,
на 100 000 жителей, мировой стандарт**

	Временной интервал, годы					Кратность снижения за период	РФ, 2011 [1]
	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012		
Мужчины	9,4	9,1	7,8	2,8	4,6	2,0	5,4
Женщины	3,7	4,2	2,5	2,9	2,0	1,9	2,3
Оба пола	5,8	6,0	4,4	2,9	2,7	2,1	3,5

ных и неуточнённых локализаций в РФ составило 0,2 % (4,6 % в 2001 г. и 4,4 % в 2011 г.) [2].

Клиническая стадия была указана в 157 случаях (32 % от всех случаев РП), из них IV – в 89,8 %, III – в 4,5 %, I и II – в 5,7 % случаев. К сожалению, ранние стадии РП диагностируются в большинстве случаев как случайные находки. Поэтому чаще устанавливается РП IV стадии. Таким образом, можно констатировать высокую запущенность РП.

По данным регистра, из 491 записи о РП данные о смерти есть в 459 (93,5 %) случаях. Вклад РП в структуру общей смертности от ЗНО составил в среднем за весь период, как и по РФ [2], – 3 %. Средняя продолжительность жизни с момента установления диагноза при раке печени – 0,23 года у мужчин, 0,26 года у женщин. Одногодичная летальность составила 92,1 % (452 случая) за период наблюдения, 5-летняя выживаемость – 0,2 % (1 случай). При анализе относительных показателей смертности от РП установлено, что произошло снижение стандартизованного показателя в 2 раза по сравнению с начальным периодом регистрации (табл. 2). Показатели смертности среди мужчин выше, чем у женщин, как и показатели заболеваемости. При этом показатели смертности в Новосибирске ниже, чем по России в среднем. Индекс злокачественности (определяемый как отношение смертности к заболеваемости, ВОЗ) при РП составил 0,94.

Обсуждение

Динамика снижения смертности от РП в г. Новосибирске оказалась сходной с аналогичными показателями в некоторых странах Восточной Европы (Польша, Чехия). В ряде стран Западной Европы (Великобритания, Испания, Франция, Австрия) наблюдается противоположное явление – увеличение смертности от РП, а в Германии и Португалии у мужчин – даже в 2–3 раза за 30 лет. Усматривает-

ся определённая закономерность: смертность от РП снижается в южноевропейских странах, где традиционно она высока, и увеличивается в регионах с ранее низкой смертностью (Центральная и Северная Европа, Португалия). В большинстве европейских стран тенденции смертности от РП у женщин более благоприятны [10]. Не вызывает сомнения, что динамика показателей заболеваемости и смертности от РП связана с распространённостью факторов риска.

Установлено, что рак печени – это генетически гетерогенное заболевание. Гепатоканцерогенез является сложным процессом, связанным со многими генетическими и эпигенетическими нарушениями и требующим вовлечения нескольких путей сигнальной трансдукции, в том числе белков p53, Ras, MAPK, JAK/STAT, Wnt/B-катенина, hedgehog белков и др. При этом определены также многочисленные предрасполагающие причины, в их числе ВГВ, ВГС, чрезмерное потребление алкоголя, ожирение, цирроз печени, афлатоксины. Распространённость и вклад этих факторов риска зависят от региона [17]. По мнению большинства исследователей, этиология цирроза печени практически не играет роли для развития РП, важен лишь факт наличия цирроза. Любой из повреждающих факторов, приводящий к физиологической регенерации печеночной паренхимы и к пролиферации межклеточной и соединительной ткани, может привести к развитию очагов регенеративной гиперплазии. Инфицирование гепатитом В приводит к развитию ГЦК через развитие цирроза или непосредственно, минуя эту стадию (рис. 1).

По данным мониторинга эпидемиологической ситуации в Новосибирской области за период с 2002 по 2015 г., инфицированность населения вирусом гепатита С (ВГС) выросла, особенно в последние годы. Этот показатель намного выше, чем в среднем по России (рис. 2). Выявляемость

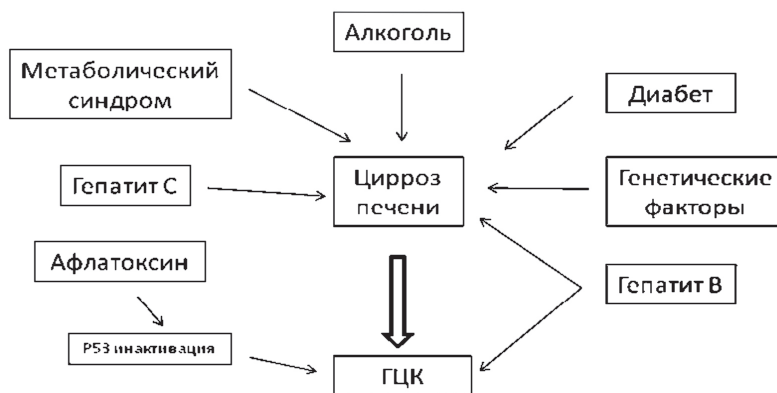


Рис. 1. Схема факторов риска ЦП и ГЦК [17]

гепатита В (ВГВ) в этот период снижалась (рис. 3). За последнее десятилетие в НСО произошло значительное уменьшение доли случаев заражения ВГВ при переливаниях крови и проведении процедур в медицинских учреждениях. Вероятно, это связано с использованием более чувствительных методов выявления HBsAg и с широким применением одноразовых инструментов. Кроме того, с 2000 г. начата активная вакцинация населения от ВГВ.

Вирус гепатита В является важным фактором риска развития ГЦК, так как увеличивает и риск опухоли, и риск цирроза печени (рис. 1). Развитие ГЦК на фоне цирроза печени, связанного с ВГВ, происходит на фоне хронического воспалительно-некротического процесса с нарастающим фиброзом и пролиферацией гепатоцитов, подобно тому, что наблюдается при воздействии других факторов риска. На доцирротической стадии ВГВ также способен спровоцировать гепатоканцерогенез, вторичный по отношению к вирус-специфическим факторам. ВГВ обладает ДНК с циркулярным геномом, который кодирует структурные и репликативные белки, а также содержит ДНК-регуляторные элементы. Вирус внедряется в гепатоциты, вирусные мессенджеры РНК транскрипции и трансляции – в вирусные белки, в результате синтезируется вирусная ДНК,

которая затем интегрируется в геном хозяина в инфицированных гепатоцитах. Этот процесс может способствовать развитию рака несколькими способами, в том числе путем быстрой пролиферации гепатоцитов и нестабильности генома, а также внедрения фрагментов нуклеиновых кислот вируса в гены, кодирующие белки, участвующие в канцерогенезе [17].

Исследования, проведенные в Германии, показали, что примерно треть случаев ГЦК может быть связана с избыточным потреблением алкоголя. Ежедневное употребление алкоголя в течение 10 лет в дозе 60–80 мл этанола для мужчин и 20 мл для женщин повышает риск развития ГЦК от 6 до 41 % [20]. В настоящее время не выявлено уровня безопасного потребления алкоголя и найдена дозозависимость между потреблением алкоголя и относительным риском ГЦК. Риск увеличивается в зависимости от ежедневной дозы алкоголя: при потреблении 25 мл этанола в день он составляет 1,19; 50 мл в день – 1,40; 100 мл в день – 1,81 [11]. Хроническое употребление алкоголя в дозе >80 мл этанола в день более 10 лет увеличивает риск ГЦК в 5 раз [17].

Предполагаемый канцерогенный эффект алкоголя связан с рядом факторов: канцерогенностью метаболитов этанола (в частности, ацетальдеги-

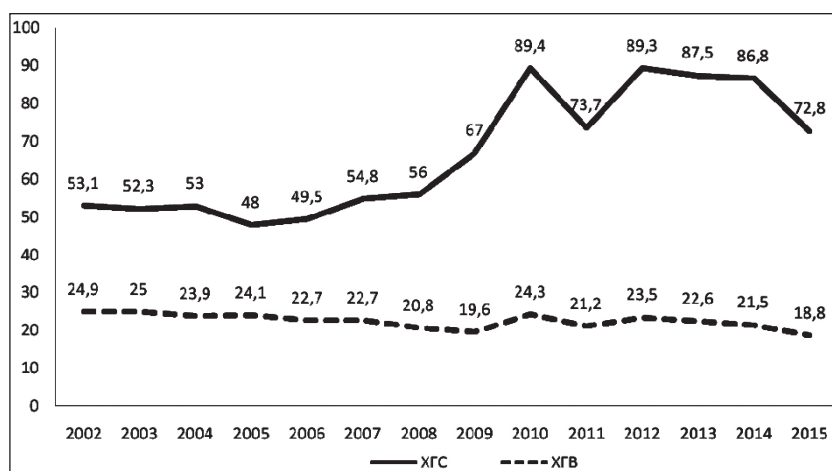


Рис. 2. Динамика выявляемости хронических вирусных гепатитов В и С в НСО (2002–2015 гг., оба пола) на 100 000 жителей

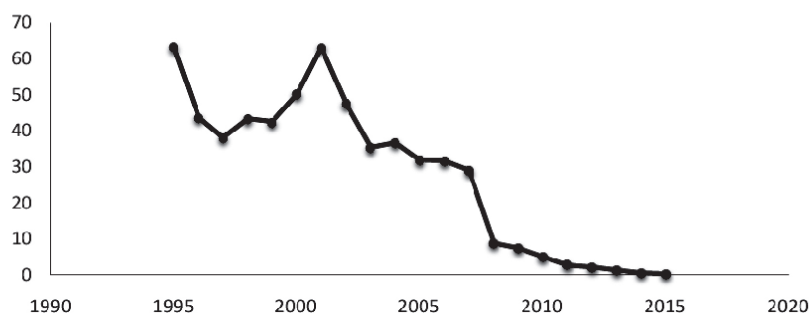


Рис. 3. Динамика выявляемости острого ВГВ в НСО (1995–2015 гг., оба пола) на 100 000 жителей

да); взаимодействием алкоголя с фолатами, что приводит к повреждению нормального процесса метилирования ДНК и к дисбалансу уровня предшественников ДНК и хромосомных нарушений; модулированием алкоголем активности ферментов детоксикации (в том числе цитохрома Р450). Кроме того, алкоголь, являясь хорошим растворителем, улучшает проникновение канцерогенов в печень [16].

В РФ в последние десятилетия отмечены значительные колебания потребления алкоголя, с пиком в середине 1990-х годов XX века и последующим снижением (рис. 4). По данным обследования популяционных выборок в г. Новосибирске, тренды потребления алкоголя были схожими. В период 1985–1996 гг. средняя доза алкоголя за алкогольный эпизод возросла у мужчин от 90 до 103 г этанола без существенной динамики у женщин (около 30 г) [21]. В последующие годы в Новосибирской популяции отмечено снижение потребления алкоголя у мужчин примерно в 1,5 раза к началу 2000-х при стабильном и невысоком потреблении среди женщин. Однако в последнее десятилетие доля «binge drinkers» (лиц, потребляющих высокие разовые дозы алкоголя) остается высокой. Так, треть мужчин 45–69 лет, обследованных по программе проекта НАРПЕЕ (2003–2005 гг.), потребляла алкоголь в разовой дозе >100 г этанола, а среди них 14,3 % – более 140 г, а 11,9 % – более 160 г [8].

Необходимо заметить, что исследование ЕРИС, выполнявшееся в 1992–2000 гг. с включением пациентов 8 стран Европы, показало, что алкоголь несет ответственность за 33 % случаев РП у мужчин и 18 % у женщин. При этом значительная часть случаев связана с употреблением алкоголя выше верхнего допустимого предела (>24 г этанола в день для мужчин и >12 г для женщин). Возможно, в снижении заболеваемости РП определенную роль сыграли мероприятия по ограничению употребления алкоголя, в том числе проводимые на государственном уровне в 1980-е и 2010-е гг., однако сегодняшний уровень потребления алкоголя не внушает оптимизма, тем более что повсеместно наблюдается рост алкогольных циррозов печени.

Ряд исследований, проведенных в Европе, показал, что у пациентов с ГЦК в 30–40 % случаев не удаётся найти ВГВ или ВГС, что свидетельствует о наличии других причин заболевания. Некоторые из этих пациентов имели клинические или биохимические признаки жировой болезни печени (ожирение) или компоненты метаболического синдрома, например сахарный диабет II типа (СДII). В популяционных когортных исследованиях в США, Скандинавии, Тайване и Японии найдено, что у тучных лиц риск ГЦК в 1,5–2 раза выше. Несколько когортных исследований и исследований типа «случай – контроль» показали, что у лиц с СДII риск развития ГЦК в 2 раза выше [12].

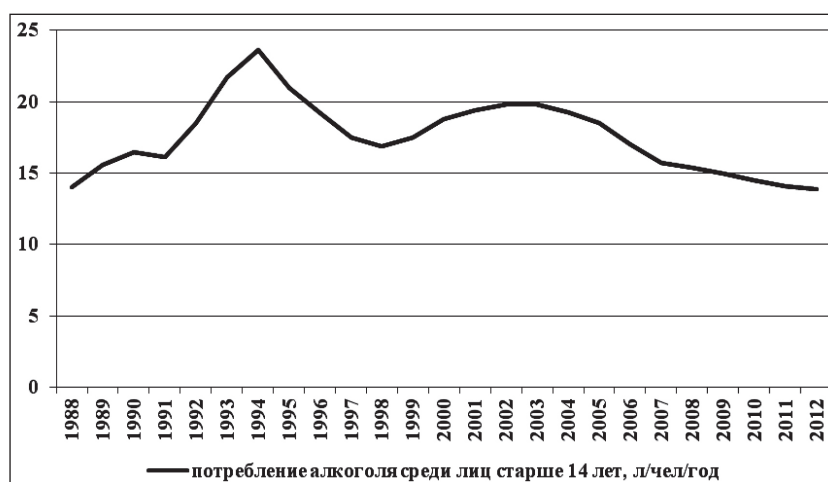


Рис. 4. Потребление алкоголя в России (А.В. Немцов, К.В. Шелыгин) [3]

Неалкогольная жировая болезнь печени, которая присутствует почти у 90 % лиц с ожирением и у 70 % лиц с СДП, названа возможным фактором риска ГЦК. Из-за недостатка данных оценка риска корреляции между прогрессированием жировой болезни печени и развитием ГЦК пока невозможна. Однако учитывая высокую распространенность метаболического синдрома в развитых странах, например в США, даже небольшое увеличение риска приведёт к большому росту случаев ГЦК [13].

При ожирении в белой жировой ткани в больших количествах вырабатываются адипокины (лептин, адипонектин и др.), провоспалительные цитокины, а также ферменты, регулирующие биосинтез и активацию стероидных гормонов. Нарушается обмен инсулина, инсулиноподобного фактора роста, повышается уровень эстрогенов. Это стимулирует канцерогенез и препятствует апоптозу [6]. При ожирении повышен риск развития СДП, при котором возрастает риск развития ГЦК. Инсулино-резистентность приводит к накоплению липидов в гепатоцитах, что увеличивает продукцию цитокинов (особенно ФНО- α), свободных радикалов и приводит к оксидативному стрессу, способствуя прогрессированию от стеатоза к стеатогепатиту и циррозу [22].

В результате изучения многолетних трендов распространенности избыточной массы тела и ожирения в популяции г. Новосибирска (исследования НИИТПМ) найдено небольшое увеличение распространенности ожирения среди мужчин в период с 1985 по 1989 г., без существенной динамики за последующие 5 лет. У женщин распространенность ожирения снизилась на 5 %, избыточная масса тела – на 8 %. Таким образом, тенденции распространенности ожирения и избыточной массы тела в популяции г. Новосибирска носят благоприятный характер, хотя частота повышенных показателей массы тела в женской популяции сохраняется относительно высокой [3]. Распространенность жировой болезни печени в новосибирской популяции по данным УЗИ в последние два десятилетия составляет примерно 20 % [7].

Из всех обнаруженных природных токсинов афлатоксины являются самыми сильными гепато-канцерогенами. Производящие токсин аспергиллы нескольких видов (главным образом рода *A. flavus* и *A. parasiticus*) растут на зернах, семенах и плодах растений с высоким содержанием масла (например, на семенах арахиса) и некоторых других субстратах. Сильнее обычно заражены грибами продукты, хранящиеся в жарком и влажном климате [18]. Для РФ проблема афлатоксинов пока кажется не столь актуальной, хотя массовое поступление продовольствия из Китая в последние 2–3 года представляется небезопасным с точки зрения зараженности аспергиллами.

Последние эпидемиологические данные указывают на значительную разницу в заболевае-

мости РП в разных регионах РФ. Эти показатели у женщин были наиболее высокими в Томской области (2-е место в РФ), в Ханты-Мансийском автономном округе (7-е место), Новосибирской области (12-е место), т.е. регионах, являющихся эндемичными по описторхозу [2, 5]. Исследователи, работавшие в Томской области в 1960-е годы, доказали, что развитие холангиокарцином печени в ряде случаев ассоциировано с многолетней описторхозной инвазией. В последние годы представлены убедительные экспериментальные данные: описторхисы при заражении хомячков вызывают образование полипов, содержащих очаги злокачественных клеток, что может предшествовать раку желчных протоков [19]. За последние 15 лет произошло расширение ареала описторхоза с активным включением человека в качестве источника инвазии. Удельный вес описторхоза в сумме инвазий (аскаридоз, тениаринхоз, тениоз, дифиллоботриоз, трихоцефалез) постоянно возрастает. В 1972 г. доля описторхоза составляла 4 %, в 1985 г. – 19 %, в 2011 г. – 40 % [1]. Можно предположить, что это может привести к увеличению доли холангиокарцином в структуре РП.

Заключение

Заболеваемость РП в г. Новосибирске за четверть века снизилась в 2 раза. Смертность от РП тоже снижается, но, учитывая, что индекс злокачественности близок к единице, показатели запущенности чрезвычайно высоки, а ранняя диагностика наблюдается в единичных случаях, ситуацию с этим заболеванием можно оценить как неблагоприятную.

Распространённость основных факторов риска РП в популяции г. Новосибирска за последние десятилетия снизилась: уменьшилась инфицированность ВГВ, снизилось потребление алкоголя. По данным НИИТПМ, распространённость метаболического синдрома также не увеличивается. Выросла инфицированность ВГС, что может привести к росту гепатит С-ассоциированных РП в будущем, если эта тенденция не изменится.

Пока невозможно достоверно прогнозировать риск развития цирроза печени и ГПЦ, поскольку знание факторов риска и наличие их у пациента не определяют прогноз цирроза печени и, соответственно, ГЦК. Имеются лишь немногочисленные исследования, касающиеся проспективного многолетнего наблюдения за лицами с факторами риска в отношении ГЦК. Например, в течение 20 лет после заражения ВГС риск цирроза печени составляет от 7 % в популяции до 22 % у гепатологических пациентов [15]. Однако можно оценить приближенные тренды факторов риска РП в популяции в ближайшие годы. Вероятно, инфицирование ВГВ будет снижаться до следовых уровней, хотя к этому времени уже зараженные лица будут вносить значительный вклад в заболеваемость циррозом

печени. Надежды на снижение уровня потребления алкоголя населением призрачны. При этом ВГС, особенно в сочетании с алкоголизацией, представляется наиболее опасным предиктором РП в популяции г. Новосибирска, а вероятно, и всей России. Влияние метаболического синдрома и описторхозной инвазии остается важной, если и не такой значимой доминантой РП, как вирусы и алкоголь, но малоизменяющейся константой. Несомненным способом снижения роли РП в общем здоровье населения является первичная профилактика, направленная на предотвращение или снижение воздействия факторов риска:

– всеобщая вакцинация против ВГВ новорожденных для предотвращения вертикальной трансмиссии от зараженных матерей, а также детей раннего возраста;

– профилактика новых случаев инфицирования (безопасность медицинских манипуляций, скрининг донорских продуктов крови, идентификация бессимптомных носителей ВГВ и ВГС путем скрининга);

– профилактика алкогольной зависимости;

– образовательные программы питания и физической активности, в том числе государственная политика здорового питания;

– в эндемичных районах отказ от употребления в пищу рыбы в сыром виде, а также своевременное лечение описторхозной инвазии;

– снижение загрязнения пищи/воды пищевыми канцерогенами (особенно афлатоксинами).

Для вторичной профилактики важной задачей является адекватный скрининг РП у лиц с циррозом печени/выраженным фиброзом с частотой определения альфа-фетопroteина и абдоминального УЗИ не реже чем 2 раза в год, а при HBV-ассоциированном циррозе печени – 1 раз в 4 мес. По данным когортного исследования в Тайване (более 52 тыс. пациентов), ГЦК, ассоциированная с HBV-инфекцией, выявлялась на более ранних стадиях, и вероятность выживания пациентов была выше при 4-месячных интервалах между УЗИ по сравнению с 12-месячными [24].

Настоящий анализ поддержан Российским научным фондом (проект № no. 14-45-00030).

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов А.О., Прокудина Д.В., Байков А.Н., Салтыкова И.В. Молекулярные механизмы, опосредующие развитие холангиокарциномы в ходе хронической инвазии печеночными сосальщиками // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 6. С. 83–90.
2. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2012. 260 с.
3. Кылбанова Е.С., Малютина С.К., Насонова Н.В., Никитин Ю.П. 10-летние тренды показателей массы тела у мужчин и женщин Новосибирска (1985–1995 гг.) // Терапевтический архив. 2005. Т. 77, № 3. С. 64–67.
4. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н., Ченук О.Ф. Эпидемиология рака печени. Заболеваемость, смертность, динамика гистологической структуры // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 2. С. 5–14.
5. Немцов А.В., Шелыгин К.В. Потребление алкоголя в России: 1956–2012 гг. // Вопросы наркологии. 2014. № 5. С. 3–12.
6. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Афанасьев С.Г., Чернышова А.Л., Шатохина О.В., Фролова А.Е., Zhiwei Zhou, Wei Wang. Адипокины и их рецепторы у больных раком эндометрия и ободочной кишки: связь с инвазией и метастазированием // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61, № 4. С. 619–623.
7. Ясюкевич Н.В., Рябиков А.Н., Шахматов С.Г., Курилович С.А., Решетников О.В., Малютина С.К. Жировая болезнь печени по данным ультразвукового исследования: распространенность и ассоциации с кардиометаболическими факторами риска в сибирской популяции // Атеросклероз. 2015. Т. 11, № 1. С. 27–33.
8. Bobak M., Room R., Pikhart H., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A., Kurilovitch S., Topor R., Nikitin Yu., Marmot M. Contribution of drinking patterns to differences in rates of alcohol related problems between three urban populations // J. Epidemiol. Community Health. 2004. Vol. 58. P. 238–242. doi: 10.1136/jech.2003.011825.
9. Bosch F.X., Ribes J., Diaz M., Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends // Gastroenterology. 2004. Vol. 127 (5 Suppl 1). S5–S16.
10. Bosetti C., Turati F., La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2014. Vol. 28 (5). P. 753–770. doi: 10.1016/j.bpg.2014.08.007.
11. Corrao G., Bagnardi V., Zamboni A., La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases // Prev. Med. 2004. Vol. 38 (5). P. 613–619.
12. El-Serag H.B., Tran T., Everhart J.E. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. 2004. Vol. 126 (2). P. 460–468.
13. El-Serag H.B. Hepatocellular carcinoma // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. P. 1118–1127. doi: 10.1056/NEJMra1001683.
14. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int. J. Cancer. 2010. Vol. 127. P. 2893–2917. doi: 10.1002/ijc.25516.
15. Freeman A., Dore G., Law M., Thorpe M., Von Overbeck J., Lloyd A.R., Marinos G., Kaldor J.M. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection // Hepatology. 2001. Vol. 34 (4 Pt 1). P. 809–816.
16. International Agency for Research on Cancer. Consumption of alcoholic beverages // IARC Monographs on The Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France. 2012. Vol. 100E. P. 373–472. URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E.pdf>.
17. Lafaro K.J., Demirjian A.N., Pawlik T.M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma // Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2015. Vol. 24 (1). P. 1–17. doi: 10.1016/j.soc.2014.09.001.
18. Liu Y., Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment // Environ Health Perspect. 2010. Vol. 118 (6). P. 818–824. doi: 10.1289/ehp.0901388.
19. Lvova M.N., Tangkawattana S., Balthaisong S., Katokhin A.V., Mordvinov V.A., Sripa B. Comparative histopathology of Opisthorchis felinus and Opisthorchis viverrini in a hamster model: an implication of high pathogenicity of the European liver fluke // Parasitol. Int. 2012. Vol. 61 (1). P. 167–172. doi: 10.1016/j.parint.2011.08.005.
20. Malek N.P., Schmidt S., Huber P., Manns M.P., Greten T.F. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma // Dtsch. Arztebl. Int. 2014. Vol. 111 (7). P. 101–116. doi: 10.3238/arztebl.2014.0101.
21. Malyutina S.K., Bobak M., Kurilovitch S., Ryzova E., Nikitin Yu.P., Marmot M. Alcohol consumption and binge drinking in Novosibirsk, 1985–1995 // Addiction. 2001. Vol. 96 (7). P. 987–995.
22. Siegel A.B., Zhu A.X. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link // Cancer. 2009. Vol. 115 (24). P. 5651–5661. doi: 10.1002/cncr.24687.
23. Starley B.Q., Calcagno C.J., Harrison S.A. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection // Hepatology. 2010. Vol. 51 (5). P. 1820–1832. doi: 10.1002/hep.23594.
24. Wu C.Y., Hsu Y.C., Ho H.J., Chen Y.J., Lee T.Y., Lin J.T. Association between ultrasonography screening and mortality in patients with hepatocellular carcinoma: a nationwide cohort study // Gut. 2016. Vol. 65 (4). P. 693–701. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308786.

Поступила 25.11.15

Принята в печать 11.03.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Решетников Олег Вадимович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: reshetnikov_ov@mail.ru. SPIN-код: 6837-8271.

Опенко Татьяна Геннадьевна, научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»; сотрудник ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет» (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: nsk217@rambler.ru. SPIN-код: 9262-6478.

Курилович Светлана Арсентьевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией гастроэнтерологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»; профессор ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: kurilovich@yandex.ru. SPIN-код: 7468-5800.

Хрянин Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: khryanin@mail.ru. SPIN-код: 4311-2475.

Малютина Софья Константиновна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клиники и этиопатогенеза терапевтических заболеваний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»; профессор ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: smalyutina@hotmail.com. SPIN-код: 6780-9141.

HEPATIC CANCER AND ITS RISK FACTORS IN NOVOSIBIRSK

O.V. Reshetnikov¹, T.G. Openko^{1,3}, S.A. Kurilovich^{1,2}, A.A. Khryanin², S.K. Malyutina^{1,2}

Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk¹

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk²

Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk³

175/1, B. Bogatkova St., 630089-Novosibirsk, Russia, e-mail: reshetnikov_ov@mail.ru

Abstract

The dynamics of morbidity and mortality due to primary liver cancer in the population of Novosibirsk according to population cancer register and the total mortality over 25 years (1988–2012) as well as the levels of its risk factors were analyzed. There was a 2–2.5-fold reduction in morbidity and mortality from liver cancer. Among the risk factors, a significant reduction in the incidence of hepatitis B and increase in the incidence of hepatitis C were noted. Prevalence of metabolic syndrome, opisthorchiasis and alcohol consumption remain stable. The epidemiological prognosis for liver cancer in the coming years in the region is discussed.

Key words: liver cancer, epidemiology, risk factors.

REFERENCES

1. Bogdanov A.O., Prokudina D.V., Baykov A.N., Saltykova I.V. Molecular mechanisms that lead to Cholangiocarcinoma, during chronic infection of liver flukes // *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2015. № 6. P. 83–90. [in Russian]
2. *Malignancies in Russia in 2010 (morbidity and mortality)* / Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M., 2012. 260 p. [in Russian]
3. Kylanova E.S., Maliutina S.K., Nasonova N.V., Nikitin Iu.P. 10-year trends in body weight in men and women in Novosibirsk (1985–1995) // *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2005. Vol. 77 (3). P. 64–67. [in Russian]
4. Merabishvili V.M., Merabishvili E.N., Chepik O.F. Hepatic cancer epidemiology. Incidence, mortality, dynamics of histological structure // *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2015. № 2. P. 5–14. [in Russian]
5. Nemtsov A.V., Shelygin K.V. Alcohol consumption in Russia: 1956–2012 // *Voprosy narkologii*. 2014. № 5. P. 3–12. [in Russian]
6. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Afanasiev S.G., Chernyshova A.L., Shatikhina O.V., Frolova A.E., Zhiwei Zhou, Wei Wang. Serum adipokines and their receptors in endometrial and colon cancer patients: relationship with tumor invasion and metastasis // *Voprosy onkologii*. 2015/ Vol. 61 (4). P. 619–623. [in Russian]
7. Yasyukevich N.V., Ryabikov A.N., Shakhmatov S.G., Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V., Malyutina S.K. Fatty liver disease by ultrasound: prevalence and associations with cardiometabolic risk factors in a siberian population // *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 11 (1). P. 27–33. [in Russian]
8. Bobak M., Room R., Pikhart H., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A., Kurilovich S., Topor R., Nikitin Yu., Marmot M. Contribution of drinking patterns to differences in rates of alcohol related problems between three

urban populations // *J. Epidemiol. Community Health*. 2004. Vol. 58. P. 238–242. doi: 10.1136/jech.2003.011825.

9. Bosch F.X., Ribes J., Diaz M., Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends // *Gastroenterology*. 2004. Vol. 127 (5 Suppl 1). S5–S16.

10. Bosetti C., Turati F., La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2014. Vol. 28 (5). P. 753–770. doi: 10.1016/j.bpg.2014.08.007.

11. Corrao G., Bagnardi V., Zamboni A., La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases // *Prev. Med*. 2004. Vol. 38 (5). P. 613–619.

12. El-Serag H.B., Tran T., Everhart J.E. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology*. 2004. Vol. 126 (2). P. 460–468.

13. El-Serag H.B. Hepatocellular carcinoma // *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 365. P. 1118–1127. doi: 10.1056/NEJMra1001683.

14. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // *Int. J. Cancer*. 2010. Vol. 127. P. 2893–2917. doi: 10.1002/ijc.25516.

15. Freeman A., Dore G., Law M., Thorpe M., Von Overbeck J., Lloyd A.R., Marinos G., Kaldor J.M. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection // *Hepatology*. 2001. Vol. 34 (4 Pt 1). P. 809–816.

16. *International Agency for Research on Cancer: Consumption of alcoholic beverages* // IARC Monographs on The Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France. 2012. Vol. 100E. P. 373–472. URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E.pdf>.

17. Lafaro K.J., Demirjian A.N., Pawlik T.M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma // Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2015. Vol. 24 (1). P. 1–17. doi: 10.1016/j.soc.2014.09.001.
18. Liu Y., Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment // Environ Health Perspect. 2010. Vol. 118 (6). P. 818–824. doi: 10.1289/ehp.0901388.
19. Lvova M.N., Tangkawattana S., Balthaisong S., Katokhin A.V., Mordvinov V.A., Sripa B. Comparative histopathology of *Opisthorchis felinus* and *Opisthorchis viverrini* in a hamster model: an implication of high pathogenicity of the European liver fluke // Parasitol. Int. 2012. Vol. 61 (1). P. 167–172. doi: 10.1016/j.parint.2011.08.005.
20. Malek N.P., Schmidt S., Huber P., Manns M.P., Greten T.F. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma // Dtsch. Arztebl. Int. 2014. Vol. 111 (7). P. 101–116. doi: 10.3238/arztebl.2014.0101.
21. Malyutina S.K., Bobak M., Kurilovitch S., Ryzova E., Nikitin Yu.P., Marmot M. Alcohol consumption and binge drinking in Novosibirsk, 1985–1995 // Addiction. 2001. Vol. 96 (7). P. 987–995.
22. Siegel A.B., Zhu A.X. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link // Cancer. 2009. Vol. 115 (24). P. 5651–5661. doi: 10.1002/cncr.24687.
23. Starley B.Q., Calcagno C.J., Harrison S.A. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection // Hepatology. 2010. Vol. 51 (5). P. 1820–1832. doi: 10.1002/hep.23594.
24. Wu C.Y., Hsu Y.C., Ho H.J., Chen Y.J., Lee T.Y., Lin J.T. Association between ultrasonography screening and mortality in patients with hepatocellular carcinoma: a nationwide cohort study // Gut. 2016. Vol. 65 (4). P. 693–701. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308786.

Received 25.11.15
Accepted 11.03.16

ABOUT THE AUTHORS

Reshetnikov Oleg V., MD, DSc, Leading Researcher, Gastroenterology Laboratory, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine (Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: reshetnikov_ov@mail.ru. SPIN-code: 6837-8271.

Openko Tatiana G., MD, Researcher, Gastroenterology Laboratory, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine (Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: nsk217@rambler.ru. SPIN-code: 9262-6478.

Kurilovich Svetlana A., MD, DSc, Professor, Head of Gastroenterology Laboratory, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: kurilovich@yandex.ru. SPIN-code: 7468-5800.

Khryanin Alexey A., MD, DSc, Professor, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: khryanin@mail.ru. SPIN-code: 4311-2475.

Malyutina Sofia K., MD, DSc, Professor, Head of Clinic and Etiopathogenesis of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: smalyutina@hotmail.com. SPIN-code: 6780-9141.

МИНИ-ИНВАЗИВНАЯ ХИРУРГИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

И.Л. Черниковский, В.М. Гельфонд, А.С. Загрядских, С.А. Савчук

Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), г. Санкт-Петербург
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А, e-mail: Odindra@mail.ru

Аннотация

Введение. Возраст пациента является одним из основных факторов риска смерти от колоректального рака (КРР). Изучается место лапароскопических радикальных вмешательств в алгоритме лечения больных КРР пожилого и старческого возраста. **Цель исследования** – оценить опыт хирургического лечения больных КРР старческого возраста. **Материал и методы.** Представлены результаты резекций прямой и ободочной кишки у 106 больных колоректальным раком старше 75 лет, прооперированных в 2013–2015 гг., 66 больным операция выполнена лапаротомным доступом, 40 пациентам проведено эндовидеохирургическое вмешательство. Группы были сопоставимы по шкалам ASA, CR-POSSUM, индексу массы тела и возрасту, стадии заболевания и виду операций. **Результаты.** При лапароскопических операциях значительно меньше оказалась средняя продолжительность вмешательства – 127 мин, при «открытых» операциях – 146 мин. Интраоперационная кровопотеря была выше при лапаротомии – 167 против 109 мл, но различия не значимы ($p=0,36$). По качеству лимфодиссекции и адекватному объему резекции группы не отличались. Средний койко-день при лапароскопических операциях оказался несущественно меньшим ($p=0,43$). Осложнения встречались в обеих группах с одинаковой частотой – 13,6 % против 15,0 %, которая не превышала среднего показателя в других возрастных группах. Медиана наблюдения за больными составила 16 мес (6–30 мес). В отдаленные сроки после лечения умерло в 2 раза больше больных, оперированных «открытым» способом, однако различия не достигли статистической достоверности. **Выводы.** Частота послеоперационных осложнений среди больных КРР старческого возраста не превышает средние показатели и не зависит от возраста. По объему интраоперационной кровопотери, радикальности вмешательства, качеству лимфодиссекции обе группы сопоставимы. Достоверно меньшая продолжительность лапароскопических операций объясняется более быстрым оперативным доступом, что, однако, не дает преимуществ в сокращении среднего койко-дня и снижении числа осложнений. Выбор оперативного доступа не влияет на качество жизни больных после лечения. Отмечена тенденция к увеличению доли смертей в отдаленном периоде от причин, не связанных с КРР, и, как следствие, снижению общей выживаемости среди пациентов старческого возраста, прооперированных лапаротомным доступом.

Ключевые слова: колоректальный рак, больные пожилого возраста, хирургическое лечение, лапароскопические операции.

В России продолжает расти заболеваемость колоректальным раком (КРР). В 2012 г. абсолютное число вновь выявленных случаев составило 5 9928, что почти на 1 % больше, чем в 2011 г. В 2015 г. ожидаются еще более высокие показатели [21]. Известно также, что около 60 % заболевших КРР относятся к возрастной группе старше 65 лет, причем смертность от колоректального рака у лиц указанной возрастной категории в 2 раза выше, чем в популяции в целом. Таким образом, возраст является одним из основных факторов риска смерти от колоректального рака. В 2013 г. в Санкт-Петербурге среди 2 981 больного с впервые выявленным колоректальным раком – 1 178 (39,5 %) оказались старше 75 лет.

Средняя продолжительность жизни во всех развитых странах неуклонно растет, в настоящее время этот показатель достигает 76–80 лет [12]. Предполагается, что доля европейцев, достигших 65 лет, к 2050 г. будет превышать 30 % [14]. Имея в виду тот факт, что основным методом лечения КРР остается радикальная операция, практическим врачам приходится сталкиваться с проблемой адекватного выбора объема и типа хирургического вмешательства у пожилых пациентов. Известно, что у больных старше 75 лет на момент диагностики КРР, в среднем, имеется 5 сопутствующих хронических заболеваний. Наиболее значимыми из них являются сердечно-сосудистая и легочная патология, особенно на фоне анемии и снижения

функции печени или почек, что, как правило, бывает в пожилом возрасте [11, 23, 29]. Кроме того, у таких больных часто встречаются неврологические, психологические расстройства и полипрагмазия. Поэтому в связи с высоким риском осложнений и фактором коморбидности нередко приходится отказываться от объема резекции, соответствующего онкологическим принципам, формирования межкишечных анастомозов, а иногда и вообще от радикальной операции. Данные национального регистра Франции свидетельствуют о том, что среди больных КРР старше 75 лет радикальной операции подвергаются только 34 %, в то время как среди пациентов более молодого возраста – 53 % [18]. Число удаляемых в ходе лимфаденэктомии узлов оказывается достоверно меньшим у больных старше 70 лет [36]. Лица пожилого и старческого возраста чаще подвергаются паллиативным вмешательствам при распространенном процессе, реже оцениваются в соответствии с принципами мультимодального лечения и реже подвергаются комбинированному лечению [8, 16]. Устоявшаяся в отношении таких больных излишне «осторожная» хирургическая тактика имеет несколько причин. Во-первых, среди больных преклонного возраста чаще диагностируются запущенные формы заболевания [4]. Во-вторых, отсутствие принятых стандартных методов оценки функционального состояния, определяющих лечебную тактику в отношении пациентов этой возрастной категории. Кроме того, выбор тактики лечения часто осуществляется на основании оценки хронологического, а не биологического возраста пациента, в то время как они далеко не всегда совпадают [7, 15].

Итак, какой тактики следует придерживаться в отношении больных КРР пожилого и особенно старческого возраста? Проведенные в последние годы исследования не дают однозначного ответа на этот вопрос. Ряд авторов приводит данные, свидетельствующие о более высоком уровне осложнений и послеоперационной летальности у пожилых и старых больных, и утверждает, что возраст старше 60 лет может быть независимым фактором риска нежелательного результата лечения [6, 32]. Однако гораздо более многочисленная группа исследователей придерживается другой точки зрения. В двух работах немецких авторов на основе данных 569 и 517 больных, разделенных по возрастным группам старше и моложе 75 лет, было установлено, что возраст больного не влияет на отдаленные результаты хирургического лечения КРР, а основными прогностическими факторами исхода операции являются стадия заболевания и паллиативный или радикальный характер вмешательства [31, 33]. Другие авторы приходят к тем же выводам и указывают на отсутствие значимой разницы во времени операции, кровопотере, продолжительности госпитализации и смертности между разными возрастными категориями [28]. Проведенный в

2000 г. метаанализ данных хирургического лечения более 34 тыс. пациентов показал, что лица старше 65 лет чаще подвергались экстренному хирургическому вмешательству по поводу КРР. Возможно, этим объясняется большее число осложнений и летальных исходов, однако канцерспецифичная выживаемость не имела достоверных различий в сравнении с более молодыми пациентами, в связи чем авторы склонялись в пользу плановой хирургии для больных всех возрастов [35]. Также отмечено, что зависимость результатов операции от возраста – сложная функция, составляющими которой являются стадия заболевания, коморбидность, функциональное состояние, нутриционный и когнитивный статус, а также тип хирургического вмешательства. Из всего перечисленного от хирурга зависит лишь вариант операции. Следовательно, наиболее актуальным для лиц старческого возраста является оптимальное сочетание радикальности вмешательства с минимизацией хирургической травмы и продолжительности операции.

В исследованиях, опубликованных в последние годы, сравниваются непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения КРР II–III ст. открытым и лапароскопическим доступами [13, 22, 27, 37]. В этих работах убедительно показаны преимущества эндовидеохирургии в отношении объема интраоперационной кровопотери, восстановления функции кишечника, требующихся доз наркотических анальгетиков и сроков стационарного лечения. В группах сравнения не было разницы в частоте «положительного» края резекции и количестве удаленных лимфоузлов, при этом отдаленные результаты лечения также не отличались. Вышеуказанные обстоятельства, стремление к минимизации травмы и улучшению качества жизни пациента способствуют широкому внедрению лапароскопии при лечении КРР. Однако необходимость длительного карбоксиперитонеума, экстремальные углы наклона операционного стола и достоверно более длительное время вмешательства являются существенными недостатками методики для больных пожилого и старческого возраста. Тем не менее ряд исследований, посвященных эффективности и безопасности радикальных лапароскопических операций у пожилых и старых пациентов, показал явные преимущества эндовидеохирургии при раке ободочной кишки. Две работы, проведенные в Японии, подтвердили достоверно меньшие долю осложнений, кровопотерю и срок госпитализации. При раке прямой кишки преимущества лапароскопии были не столь очевидны [20, 24].

Европейские коллеги на основе данных о непосредственных результатах лечения 535 больных пришли к выводу о большей пользе лапароскопической хирургии для больных старше 70 лет, чем для пациентов более молодого возраста, при операциях по поводу опухолей как ободочной, так и прямой

кишки [19]. Крупный метаанализ, включивший в себя 18 рандомизированных исследований и данные более 6 000 больных КРР, показал достоверное снижение числа кардиологических осложнений и тенденцию к уменьшению доли осложнений со стороны дыхательной системы при эндовидеохирургическом доступе, что позволяет рекомендовать эту методику для лечения лиц пожилого и старческого возраста [34]. В еще одной работе показано, что фактором риска послеоперационных осложнений при лапароскопических резекциях прямой и ободочной кишки является не возраст больного, а наличие и выраженность патологии органов дыхания [26]. Тем не менее на практике приходится сталкиваться с обратной ситуацией, когда больным КРР отказывают в эндовидеохирургическом вмешательстве по причине пожилого или старческого возраста. Применение длительного карбоксиперитонеума и некомфортное для больного положение на операционном столе (Фовлера, Тренделенбурга) зачастую заставляют анестезиологов отказываться от лапароскопического доступа. В настоящее время определена совокупность потенциально значимых патофизиологических изменений, связанных с длительной лапароскопической операцией, требующих определенной коррекции:

- положение Фовлера при пневмоперитонеуме сопровождается преобладанием вентиляции над перфузией, что приводит к венозному застою на периферии и снижению сердечного выброса;

- нарастание внутрибрюшного давления при карбоксиперитонеуме в положении Тренделенбурга приводит к уменьшению экскурсии грудной клетки и, соответственно, нарушает функцию легких. Перфузия преобладает над вентиляцией, что может привести к гипоксемии;

- повышение внутрибрюшного давления замедляет кровоток по нижней полой вене и уменьшает венозный возврат крови к сердцу до 20 %, что имеет существенное значение для сердечного выброса [10, 30];

- увеличение внутригрудного давления, в свою очередь, еще более снижает сердечный выброс;

- снижение венозного возврата и сердечного выброса, а также стимуляция выработки катехоламинов и ренин-ангиотензиновой системы способствуют росту периферического сопротивления сосудов, повышая диастолическое и систолическое артериальное давление [5];

- абсорбция CO_2 из брюшной полости усугубляет уже имеющуюся гиперкапнию;

- повышение внутрибрюшного и внутригрудного давления способствует развитию внутричерепной гипертензии [25], что может вызывать развитие неврологических и когнитивных симптомов, длительный выход из анестезии и замедление восстановления сознания [3].

Современные принципы мультимодальной комбинированной анестезии позволяют существенно

снизить вышеуказанные риски, однако следует учитывать, что имеются хирургические возможности для уменьшения неблагоприятного воздействия лапароскопии: карбоксиперитонеум низкого давления (8–12 мм рт.ст.), использование специальных систем эндолифтинга, а также уменьшение длительности лапароскопического этапа и самой операции (использование порта ручной ассистенции, формирование экстракорпоральных анастомозов, использование степлеров и т. д.) [1, 2].

Помимо анестезиологических противопоказаний, частой причиной отказа от лапароскопии является высокий уровень запущенных, местнораспространенных и осложненных форм КРР у пожилых больных, притом, что эффективность и безопасность лапароскопических резекций при опухолях кишечного тракта стадии T_4 все еще являются предметом дискуссий. Однако отказ от мини-инвазивных хирургических технологий при местнораспространенном КРР, по мнению ряда авторов, является необоснованным. Исследование, проведенное во Франции на основе 39 лапароскопических мультивисцеральных резекций при КРР, показало результаты, схожие с открытыми операциями: частота осложнений и летальность – 18 и 2,5 %, несостоятельности анастомоза и реопераций – 15 и 7 %, показатели безрецидивной и общей выживаемости – 89 и 97 %, при частоте R1 резекций – 13 % [9]. Это подтверждается канадскими данными, опубликованными в 2015 г. Авторы, сравнивая открытый ($n=406$) и лапароскопический ($n=455$) доступ у больных КРР стадии T_{4b} , не нашли разницы в частоте положительного края резекции, предлагая продолжить исследования для определения роли мини-инвазивной хирургии в лечении местнораспространенного КРР [17].

Таким образом, место лапароскопических радикальных вмешательств у больных КРР пожилого и старческого возраста до сих пор изучается. По мнению многих специалистов, высокий уровень подготовки хирургической бригады позволяет эффективно использовать лапароскопические операции у всех пациентов, относящихся к группе высокого риска. Следовательно, есть серьезные основания полагать, что эндовидеохирургические резекции прямой и ободочной кишки при КРР могут стать оптимальной опцией для лиц преклонного возраста.

Цель исследования – оценить опыт хирургического лечения больных КРР старческого возраста.

Материал и методы

В период 2013–2015 г. в отделении колопроктологии СПб ГБУЗ КНпЦСВМП(о) резекциям прямой и ободочной кишки подверглись 106 больных колоректальным раком старше 75 лет. Предоперационное обследование включало клинические и биохимические анализы, коагулограмму,

Таблица 1

Характеристики сравниваемых групп

Вид оперативного доступа	ASA (среднее)	ИМТ	Средний возраст, лет
Лапаротомия (n=66)	3,6	26,3 ± 4,0	79,0 ± 3,43
Лапароскопия (n=40)	3,6	26,7 ± 4,0	79,5 ± 3,34

Таблица 2

Частота сопутствующей патологии в сравниваемых группах

Сопутствующие заболевания	Лапаротомия (n=66)	Лапароскопия (n=40)
ИБС/острый инфаркт миокарда	66/5 (100/7,6 %)	38/4 (95/10 %)
Гипертоническая болезнь	56 (84,8 %)	33 (82,5 %)
ЦВБ	19 (28,8 %)	12 (30,0 %)
Сахарный диабет	10 (15,2 %)	7 (17,5 %)
Нарушения ритма/ПЭКС	6/2 (9,1/3,0 %)	4/2 (10/5 %)
ХОБЛ/бронхиальная астма	4/1 (6,1/1,5 %)	1/1 (2,5/2,5 %)
Пиелонефрит	6 (9,1 %)	1 (2,5 %)
ОНМК	2 (3,0 %)	1 (2,5 %)
Более 5 сопутствующих нозологий	8 (12,1 %)	4 (10 %)

фиброколоноскопию с биопсией, ЭГДС, ЭКГ, эхокардиограмму, исследование функции внешнего дыхания, ультразвуковое дуплексное исследование сосудов нижних конечностей, КТ грудной клетки и брюшной полости, при раке прямой кишки – МРТ малого таза и эндоректальное УЗИ. Оценка клинического состояния пациентов производилась на основании трофологического статуса (ИМТ), шкал ASA и CR-POSSUM, кроме того, учитывалось наличие и выраженность сопутствующей патологии, уровень коморбидности (табл. 1).

Всем пациентам проводилась комбинированная мультимодальная анестезия с использованием регионарной анестезии. На операционном столе до введения в наркоз устанавливался перидуральный катетер на уровне ThXI–LV, вне зависимости от зоны оперативного вмешательства. Это позволяло избежать развития опасного для пожилых больных высокого блока анальгезии. В перидуральный катетер вводился 0,1 мг фентанила в 5 мл 0,9 % физиологического раствора до индукции в наркоз. В дальнейшем (во время операции и в раннем послеоперационном периоде) в перидуральное пространство микроструйно с помощью перфузора вводилось 10 мг морфина в 100 мл 0,2 % раствора нарпина. Скорость введения регулировалась в зависимости от уровня А/Д. Для обеспечения нормальной перфузии органов и тканей, прежде всего головного мозга, избегали снижения среднего артериального давления ниже 65 мм рт.ст. Индукция в наркоз осуществлялась по методике «start low-go slow», то есть все вводимые препараты и ингаляционные анестетики титровали с большой осторожностью. Применяли медленное струйное введение 100 мг дексаметамедина с последующей индукцией севораном, что позволяло избежать гемодинамического «провала». В качестве базис-ингаляционного анестетика использовался севоран. Концентрация анестетика устанавливалась с учетом минимальной альвеолярной концентрации

на уровне 0,6–0,9 % и показателей артериального давления. С началом операции в центральное венозное русло вводились два препарата инотропной поддержки – адреналин (1 мг на 50 мл 0,9 % физиологического раствора) и норадреналин (8 мг на 50 мл 0,9 % физиологического раствора), микроструйно в бета-ритме. При снижении среднего артериального давления ниже 65–70 мм рт.ст. скорость инотропной поддержки увеличивалась. Объем вводимых при неосложненном характере операции растворов не превышал 2,0 л. При проведении ИВЛ использовали режим вентиляции по давлению с обязательным положительным ПДКВ на уровне 5–7 мм вод.ст. с низкочастотной вентиляцией до 1 л в мин. Во вдыхаемой смеси объем кислорода устанавливался на уровне 30–50 % под контролем капнограммы и кислотно-щелочного равновесия артериальной крови. Это препятствовало вымыванию азота из альвеолярного воздуха и поддерживало максимальный объем функционирующих альвеол. Для профилактики ателектаза легочных сегментов каждые 2 ч проводился так называемый «рекрутмент», что означает положительное давление на вдохе 30 мм вод.ст. продолжительностью 30 сек. В послеоперационном периоде эффективная анальгезия обеспечивалась продолженным перфузионным введением местных анестетиков в перидуральный катетер. Энтеральное введение питательных веществ с помощью перистальтических помп (регидрон + нутритивные смеси) начиналось через 6 ч после оперативного вмешательства со скоростью 40–60 мл в час в объеме 500 мл. При удовлетворительном усвоении питательной смеси энтеральное питание продолжалось с постепенным увеличением вводимого объема и уменьшением внутривенных инфузий. Для профилактики реактивных или индуцированных панкреатитов во время операции начиналось введение октреотида в дозе 0,6 мг и продолжалось его внутривенное перфузионное введение в послеоперационном периоде.

Таблица 3

Распределение по стадиям в сравниваемых группах

Вид оперативного доступа	Dukes A	Dukes B ₁₋₃	Dukes C ₁₋₂	Dukes D
Лапаротомия (n=66)	3 (4,5 %)	37 (56,1 %)	13 (19,7 %)	13 (19,7 %)
Лапароскопия (n=40)	3 (7,5 %)	19 (47,5 %)	12 (30,0 %)	6 (15,0 %)

Таблица 4

Объем выполненных операций в сравниваемых группах

Вид оперативного доступа	ПГКЭ	ЛГКЭ	Сигмоидэктомия	Субтотальная колэктомия	Операция Гартмана	ПРПК	БПЭ	Операции с межкишечным анастомозом
Лапаротомия (n=66)	21 (31,8 %)	11 (16,7 %)	12 (18,2 %)	1 (1,5 %)	10 (15,2 %)	5 (7,6 %)	6 (9,1 %)	40 (60,6 %)
Лапароскопия (n=40)	14 (35,0 %)	1 (2,5 %)	11 (27,5 %)	-	6 (15,0 %)	3 (7,5 %)	5 (12,5 %)	25 (62,5 %)

Примечание: ПРПК – передняя резекция прямой кишки, БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки.

Таблица 5

Непосредственные результаты выполненных операций

Показатель	Лапаротомия (n=66)	Лапароскопия (n=40)	p
Время операции, мин	146 ± 42	127 ± 27	0,006
Кровопотеря, мл	167 ± 101	109 ± 115	0,36
Число удаленных лимфоузлов	21,3	22,1	0,82
Средний койко-день	13,7 ± 6,6	12,5 ± 5,9	0,43

перационном периоде в дозе 0,7 мг до достижения максимальной суточной лечебной дозы. Ингибиторы протеаз вводились в дозе 1 млн условных единиц. При неосложненном течении послеоперационного периода пациенты как можно раньше активизировались и переводились в профильное хирургическое отделение, где продолжалась перидуральная анальгезия местными анестетиками (наропин) с помощью помп постоянного давления.

Пациенты были разделены на 2 группы: 66 больных, перенесших хирургическую операцию лапаротомным доступом, и 40 больных, получивших эндовидеохирургическое вмешательство. В обеих группах преобладали женщины – 62,1 и 70 % соответственно. По шкалам ASA, CR-POSSUM, индексу массы тела и возрасту сравниваемые группы были идентичны (табл. 1). При анализе структуры сопутствующих заболеваний в сравниваемых группах следует отметить некоторое преобладание больных с сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких в группе прооперированных открытым способом. В остальном значимых различий не наблюдалось (табл. 2).

Распределение больных по стадиям заболевания не имело статистически значимых различий между группами (табл. 3). Всего было прооперировано 19 пациентов с КРР IV стадии, им были выполнены 13 открытых и 6 лапароскопических паллиативных резекций прямой и ободочной кишки. При оценке отдаленных результатов эти больные были выделены в отдельную группу. В каждой группе было по 5 пациентов, перенесших неоадьювантную химио-

лучевую терапию, 1 пациентка, прооперированная открытым способом, получила предоперационный курс химиотерапии фторафуром.

Распределение больных по виду хирургического вмешательства не имело статистически значимых различий (табл. 4). Низкие резекции прямой кишки во всех случаях сопровождалась тотальной мезоректумэктомией, резекции сигмовидной кишки и левосторонние гемиколэктомии (ЛГКЭ) – стандартным объемом лимфодиссекции и клипированием нижней брыжеечной артерии у основания. Правосторонние гемиколонэктомии (ПГКЭ) также выполнялись с полноценной лимфаденэктомией и лигированием подвздошно-ободочных сосудов у отхождения от верхних брыжеечных. В ходе всех лапароскопических операций, за исключением резекций прямой кишки, межкишечные анастомозы формировались экстракорпорально, с целью сокращения работы в условиях пневмоперитонеума.

Результаты

По средней продолжительности операции группы достоверно отличались ($p=0,006$). Более того, меньшей оказалась средняя продолжительность операции в лапароскопической группе – 127 мин, при 146 мин при лапаротомных вмешательствах (табл. 5). По-видимому, это объясняется отсутствием потерь времени на оперативный доступ. Интраперационная кровопотеря оказалась несколько выше во II группе и составила 167 против 109 мл, однако различия не были значимыми ($p=0,36$). По качеству лимфодиссекции и адекватному объему резекции (отрицательный край) группы не отличались.

Таблица 6

Частота и характер послеоперационных осложнений

Вид осложнения	Лапаротомия (n=66)	Лапароскопия (n=40)
Нагноение послеоперационной раны	2 (3,0 %)	1 (2,5 %)
Сердечно-сосудистые осложнения	3 (4,5 %)	1 (2,5 %)
Дизурия	1 (1,5 %)	2 (5,0 %)
Эвентрация	1 (1,5 %)	-
Некроз колостомы	1 (1,5 %)	1 (2,5 %)
Острая кишечная непроходимость	1 (1,5 %)	-
Несостоятельность анастомоза	-	1 (2,5 %)
Послеоперационная летальность	0	0
Всего	9 (13,6%)	6 (15,0%)
Реинтервенция	2 (3,0%)	1 (2,5%)

Таблица 7

Отдаленные результаты

Показатель	Лапаротомия (n=66)	Лапароскопия (n=40)	
Прослежены отдаленные результаты	52 (78,8 %)	31 (77,5 %)	
Умерло	14 (26,9 %)	4 (12,9 %)	p=0,13
Паллиативные операции			
Число больных	n=9	n=4	
Умерло от прогрессирования	3 (33,3 %)	1 (25 %)	
Смерть, связанная с другими заболеваниями	1 (11,1 %)	-	
Всего	4 (44,4 %)	1 (25 %)	
Радикальные операции			
Число больных	n=43	n=27	
Прогрессирование заболевания	9 (20,9 %)	7 (25,9 %)	p=0,63
Умерло от прогрессирования	5 (11,6 %)	2 (7,4 %)	p=0,57
Смерть, связанная с другими заболеваниями	5 (11,6 %)	1 (3,7 %)	p=0,25
Канцер-специфичная выживаемость	86,8 %	92,3 %	p=0,49
Общая выживаемость	76,7 %	88,9 %	p=0,20
Оценка качества жизни (max – 10)	5,2	4,9	

Средний койко-день в лапароскопической группе оказался несущественно меньшим ($p=0,43$).

Послеоперационные осложнения в обеих группах встречались примерно с одинаковой частотой (табл. 6). Следует отметить, что этот показатель не отличается от среднего в отделении (13,4 % – среди больных всех возрастов). В структуре осложнений и их тяжести значимых различий не было. В обеих группах не было послеоперационных летальных исходов.

Отдаленные результаты удалось проследить всего у 83 (78,3 %) пациентов, из них лапароскопические вмешательства выполнены 31, «открытые» – 52 больным. Медиана наблюдения составила 16 мес (6–30 мес). В целом, среди пациентов, прооперированных лапаротомным доступом, умерло более чем в 2 раза больше больных (табл. 7). Тем не менее различия не достигли статистической значимости. При более подробном анализе обращает на себя внимание тенденция к увеличению числа смертей от причин, не связанных с онкологическим заболеванием, и, соответственно, снижение общей выживаемости в «открытой» группе по сравнению с больными, перенесшими лапароскопические операции. Однако для получения статистически значимых результатов

требуется более значимая выборка. Оценка качества жизни пациентов, перенесших операцию, не показала отличий между группами.

Обсуждение

Общемировые тенденции свидетельствуют о глобальном пересмотре взглядов на стратегию лечения больных преклонного возраста. Формируется стойкое представление о необходимости проведения как можно более полноценного и радикального лечения всем пациентам, независимо от возраста. Единственным существенным фактором, влияющим на лечебную тактику, остается коморбидность, однако развитие все более щадящих и малотравматичных хирургических технологий, совершенствование анестезиологического пособия позволяет расширять показания к радикальному лечению. Имеющийся мировой опыт хирургического лечения КРР у больных старческого возраста свидетельствует скорее о пользе лапароскопического доступа, однако реалии отечественной медицины другие. Несмотря на повсеместное внедрение мини-инвазивной хирургии в онкологию, у лиц старческого возраста нередко отказываются от лапароскопических операций. Наш опыт показал отсутствие каких-либо значимых и очевидных преимуществ

эндовидеохирургических операций по сравнению с традиционным доступом у больных старше 75 лет. Тем не менее он свидетельствует о том, что в этой группе пациентов частота осложнений не превышает таковую среди всех возрастных контингентов. Кроме того, есть основания ожидать достоверно лучших отдаленных результатов после лапароскопических операций у больных старше 75 лет.

Таким образом, частота послеоперационных осложнений и послеоперационная летальность среди больных КРР старческого возраста не превышают средние показатели и не зависят от возраста. По объему интраоперационной кровопотери, радикальности вмешательства, качеству лимфодиссек-

ции обе группы сопоставимы. Значимо меньшая продолжительность лапароскопических операций объясняется более быстрым оперативным доступом и окончанием операции, что, однако, не дает преимуществ в сокращении среднего койко-дня и снижении числа осложнений в лапароскопической группе. Выбор оперативного доступа не влияет на качество жизни больных после выписки. Отмечена тенденция к увеличению доли смертей в отдаленном периоде от причин, не связанных с КРР, и, как следствие, снижению показателя общей выживаемости среди пациентов старческого возраста, прооперированных открытым способом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов Д.В., Крапивин Б.В., Фисун А.М. Применение лифтинговой методики выполнения ЛХЭ в лечении ЖКБ у больных пожилого и старческого возраста // Эндоскопическая хирургия. 1999. № 2. С. 8.
2. Глушков Н.И., Кубачев К.Г., Лисицын А.А. Малогазовая лапароскопическая холецистэктомия как операция выбора в лечении желчнокаменной болезни у больных групп риска // Эндоскопическая хирургия. 1999. № 2. С. 18.
3. Лихванцев В.В., Ильин Ю.В., Шмелева Е.А., Данилов М.П., Скрипкин Ю.В., Гребенчиков О.А. Расстройства сознания после плановых операций у больных с цереброваскулярной недостаточностью // Общая реаниматология. 2015. № 1. С. 39–53.
4. Маркарян Д.В., Никода В.В., Царьков П.В. Мультидисциплинарный подход в периоперационном ведении больных колоректальным раком старческого возраста (обзор литературы) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011. № 1. С. 50–56.
5. Сапанюк А.И., Бухарин А.И., Куклова И.И., Мамедов С.Х., Хачатрян Д.В. Прогнозирование гемодинамического ответа при выполнении лапароскопических холецистэктомий // Эндоскопическая хирургия. 2006. Т. 12, № 2. С. 119–120.
6. Ahmed S., Howel D., Debrah S. The influence of age on the outcome of treatment of elderly patients with colorectal cancer // J. Geriatr. Oncol. 2014. Vol. 5 (2). P. 133–140. doi: 10.1016/j.jgo.2013.12.005.
7. Audisio R.A., Ramesh H., Longo W.E., Zbar A.P., Pope D. Preoperative assessment of surgical risk in oncogeriatric patients // Oncologist. 2005. Vol. 10 (4). P. 262–268.
8. Bojer A.S., Roikjar O. Elderly patients with colorectal cancer are oncologically undertreated // Eur. J. Surg. Oncol. 2015. Vol. 41 (3). P. 421–425. doi: 10.1016/j.ejso.2014.10.065.
9. Bretagnol F., Dedieu A., Zappa M., Guedj N., Ferron M., Panis Y. T4 colorectal cancer: is laparoscopic resection contraindicated? // Colorectal Dis. 2011. Vol. 13 (2). P. 138–143. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02380.x.
10. Cheatham M.L., White M.W., Sagraves S.G., Johnson J.L., Block E.F. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension // J. Trauma. 2000. Vol. 49 (4). P. 621–626.
11. Cheema F.N., Abraham N.S., Berger D.H., Albo D., Taffet G.E., Naik A.D. Novel approaches to perioperative assessment and intervention may improve long-term outcomes after colorectal cancer resection in older adults // Ann. Surg. 2011. Vol. 253 (5). P. 867–874. doi: 10.1097/SLA.0b013e318208faf0.
12. Christensen K., Doblhammer G., Rau R., Vaupel J.W. Ageing populations: the challenges ahead // Lancet. 2009. Vol. 374 (9696). P. 1196–1208. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61460-4.
13. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer // New Engl. J. Med. 2004. Vol. 350 (20). P. 2050–2059.
14. Dahaba A.A., Rehak P.H., List W.F. A compare young and elderly adult patients // Eur. J. Anaesthesiol. 1996. Vol. 13. P. 43–48.
15. Demongeot J. Biological boundaries and biological age // Acta Biotheor. 2009. Vol. 57 (4). P. 397–418. doi: 10.1007/s10441-009-9087-8.
16. Egevall M., Schubert Samuelsson K., Klarin L., Lökk J., Sjövall A., Martling A., Gunnarsson U. Management of colorectal cancer in the elderly: a population – based study // Colorectal Dis. 2014. Vol. 16 (6). P. 433–441. doi: 10.1111/codi.12575.
17. Elnahas A., Sunil S., Jackson T.D., Okrainec A., Quereshey F.A. Laparoscopic versus open surgery for T4 colon cancer: evaluation of margin status. Surg Endosc. 2016. Vol. 30 (4). P. 1491–1496. doi: 10.1007/s00464-015-4360-1.
18. Faivre J., Lemmens V.E., Quipourt V., Bouvier A.M. Management and survival of colorectal cancer in the elderly in population-based studies // Eur. J. Cancer. 2007. Vol. 43 (15). P. 2279–2284.
19. Frasson M., Braga M., Vignali A., Zuliani W., Di Carlo V. Benefits of laparoscopic colorectal resection are more pronounced in elderly patients // Dis. Colon Rectum. 2008. Vol. 51 (3). P. 296–300.
20. Fujii S., Ishibe A., Ota M., Yamagishi S., Watanabe K., Watanabe J., Kanazawa A., Ichikawa Y., Oba M., Morita S., Hashiguchi Y., Kunisaki C., Endo I. Short-term results of a randomized study between laparoscopic and open surgery in elderly colorectal cancer patients // Surg. Endosc. 2014. Vol. 28 (2). P. 466–476.
21. globocan.iarc.fr
22. Green B., Marshall H., Collinson F., Quirke P., Quirke P., Guillou P., Jayne D.G., Brown J.M. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer // Br. J. Surg. 2013. Vol. 100 (1). P. 75–82. doi: 10.1002/bjs.8945.
23. Grone J., Kreis M.E. Personalized treatment of colorectal cancer in old age // Chirurg. 2013. Vol. 84 (4). P. 305–309. doi: 10.1007/s00104-012-2452-1.
24. Hinoi T., Kawaguchi Y., Hattori M., Okajima M., Ohdan H., Yamamoto S., Hasegawa H., Horie H., Murata K., Yamaguchi S., Sugihara K., Watanabe M. Japan Society of Laparoscopic Colorectal Surgery. Laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer in elderly patients: a multicenter matched case-control study // Ann. Surg. Oncol. 2015. Vol. 22 (6). P. 2040–2050. doi: 10.1245/s10434-014-4172-x.
25. Hopkins D., Gemmell L.W. Intraabdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome // BSA - CEPD Reviews. 2001. № 2. P. 56–58.
26. Inoue Y., Kawamoto A., Okugawa Y., Hiro J., Saigusa S., Toiyama Y., Araki T., Tanaka K., Mohri Y., Kusunoki M. Efficacy and safety of laparoscopic surgery in elderly patients with colorectal cancer // Mol. Clin. Oncol. 2015. Vol. 3 (4). P. 897–901.
27. Jeong S., Park J., Nam B., Kim S., Kang S.B., Lim S.B., Choi H.S., Kim D.W., Chang H.J., Kim D.Y., Jung K.H., Kim T.Y., Kang G.H., Chie E.K., Kim S.Y., Sohn D.K., Kim D.H., Kim J.S., Lee H.S., Kim J.H., Oh J.H. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15 (7). P. 767–774. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70205-0.
28. Jin L., Inoue N., Sato N., Matsumoto S., Kanno H., Hashimoto Y., Tasaki K., Sato K., Sato S., Kaneko K. Comparison between surgical outcomes of colorectal cancer in younger and elderly patients // World J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17 (12). P. 1642–1648. doi: 10.3748/wjg.v17.i12.1642.
29. Kruschewski M., Germer C.T., Rieger H., Buhr H.J. Radical resection of colorectal carcinoma in the oldest old // Chirurg. 2002. Vol. 73 (3). P. 241–244.
30. Malbrain M.L., Deeren D., De Potter T.J. Abdominal pressure in the critically ill // Curr. Opin. Crit. Care. 2005. Vol. 11 (2). P. 156–171.
31. Nitsche U., Späth C., Müller T.C., Maak M., Janssen K.P., Wilhelm D., Kleeff J., Bader F.G. Colorectal cancer surgery remains effective with rising patient age // Int. J. Colorectal Dis. 2014. Vol. 29 (8). P. 971–979. doi: 10.1007/s00384-014-1914-y.
32. Ohigashi S. Present state and problems for colorectal cancer in elderly patients // Nihon Rinsho. 2014. Vol. 72 (1). P. 134–138.
33. Schiffmann L., Ozcan S., Schwarz F., Lange J., Prall F., Klar E. Colorectal cancer in the elderly: surgical treatment and long-term survival // Int. J. Colorectal Dis. 2008. Vol. 23 (6). P. 601–610. doi: 10.1007/s00384-008-0457-5.
34. Schiphorst A.H., Verweij N.M., Pronk A., Borel Rinkes I.H., Hamaker M.E. Non-surgical complications after laparoscopic and open surgery for colorectal cancer - A systematic review of randomised controlled trials // Eur. J. Surg. Oncol. 2015. Vol. 41 (9). P. 1118–1127. doi: 10.1016/j.ejso.2015.04.007.

35. *Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review.* Colorectal Cancer Collaborative Group // *Lancet*. 2000. Vol. 356 (9234). P. 968–974.

36. *Torre C., Paliogiannis P., Pulighe F., Scognamiglio F., Castiglia P., Trignano M.* Impact of age on the quality of lymphadenectomy for colorectal cancer // *Cancer Invest.* 2013. Vol. 31 (1). P. 39–42. doi: 10.3109/07357907.2012.749266.

37. *Veldkamp R., Kuhry E., Hop W.C., Jeekel J., Kazemier G., Bonjer H.J., Haglind E., Pahlman L., Cuesta M.A., Miska S., Morino M., Lacy A.M.* Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial // *Lancet Oncology*. 2005. Vol. 6 (7). P.477–484.

Поступила 10.02.16
Принята в печать 11.04.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Черниковский Илья Леонидович, кандидат медицинских наук, заведующий колопроктологическим отделением Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологический); ассистент кафедры факультетской хирургии им. И.И. Грекова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). E-mail: Odindra@mail.ru. SPIN-код: 5305-7433.

Гельфонд Владислав Маркович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологический); ассистент кафедры анестезиологии и реанимации им. Ваневского, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). E-mail: vladgelfond@gmail.com.

Загрядских Александр Сергеевич, врач отделения анестезиологии и реанимации Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологический) (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). E-mail: Krepatura1@gmail.com.

Савчук Сергей Андреевич, студент 6-го курса факультета подготовки и усовершенствования гражданских врачей, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). E-mail: Savchuk-sergej@mail.ru.

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

MINIMALLY-INVASIVE SURGERY FOR COLLORECTAL CANCER IN ELDERLY PATIENTS

I.L. Chernikovskiy, V.M. Gelfond, A.S. Zagryadskikh, S.A. Savchul

St-Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care, St-Petersburg 68A, Leningradskaya St., Pesochny village, 197758-St Petersburg, Russia, e-mail: Odindra@mail.ru

Abstract

Introduction. The patient's age is one of the major risk factors of death from colorectal cancer. The role of laparoscopic radical surgeries in the treatment of colorectal cancer in elderly patients is being studied. The purpose of the study was to evaluate the experience of surgical treatment for elderly patients with colorectal cancer. **Material and methods.** The treatment outcomes of 106 colorectal cancer patients aged 75 years or over, who underwent surgery between 2013 and 2015 were presented. Out of them, 66 patients underwent laparotomy and 40 patients underwent laparoscopy. Patients were matched for ASA and CR-POSSUM scales, age and body mass index, disease stage and type of surgery. **Results.** The mean duration of surgery was significantly less for laparoscopy than for laparotomy (127 min versus 146 min). Intraoperative blood loss was higher in patients treated by laparotomy than by laparoscopy (167 ml versus 109 ml), but the differences were insignificant ($p=0.36$). No differences in lymphodissection quality and adequate resection volume between the groups were found. The average hospital stay was not significantly shorter in the laparoscopic group ($p=0.43$). Complications occurred with equal frequency in both groups (13.6 % compared to 15.0 %). The median follow-up time was 16 months (range, 6-30 months). The number of patients died during a long-term follow-up was 2 times higher after laparotomic surgery than after laparoscopic surgery, however, the difference was not statistically significant. **Conclusion.** Postoperative complications in elderly patients with colorectal cancer did not exceed the average rates and did not depend on the age. Both groups were matched for the intraoperative bleeding volume and quality of lymphodissection. Significantly shorter duration of laparoscopic surgery was explained by the faster surgical access however, it showed no benefit in reducing the average length of hospital stay and decreasing the number of complications. The choice of surgical access had no impact on life quality of patients after treatment. There was a tendency toward an increase in the percentage of deaths in a long-term follow-up due to causes not related to colorectal cancer, thus, resulting in the decreased overall survival rate in elderly patients treated by laparotomy.

Key words: colorectal cancer, elderly patients, surgical treatment, laparoscopic surgery.

REFERENCES

1. *Baranov D.V., Krapivin B.V., Fisun A.M.* Application of lifting techniques perform laparoscopic cholecystectomy in the treatment of gallstone disease in patients with middle and old age // *Jendoskopicheskaja hirurgija*. 1999. № 2. P. 8. [in Russian]

2. *Glushkov N.I., Kubachev K.G., Lisicyn A.A.* Small gas laparoscopic cholecystectomy as the operation of choice in the treatment of gallstone disease in patients at risk // *Jendoskopicheskaja hirurgija*. 1999. № 2. P. 18. [in Russian]

3. Likhvantsev V.V., Ilyin Yu.V., Shmeleva E.A., Danilov M.P., Skripkin Yu. V., Grebenchikov O.A. Consciousness Disorders of in Patients with Cerebrovascular Insufficiency after Elective Surgery // *Obshhaja reanimatologija*. 2015. № 1. P. 39–53. [in Russian]
4. Markar'jan D.V., Nikoda V.V., Car'kov P.V. Multidisciplinary approach in the perioperative management of patients with colorectal cancer elderly (review) // *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2011. № 1. P. 50–56. [in Russian]
5. Sapanjuk A.I., Buharin A.I., Kuklova I.I., Mamedov S.H., Hacharjan D.V. Predicting of the hemodynamic response during laparoscopic cholecystectomy // *Jendoskopicheskaja hirurgija*. 2006. Vol. 12 (2). P. 119–120. [in Russian]
6. Ahmed S., Howel D., Debrah S. The influence of age on the outcome of treatment of elderly patients with colorectal cancer // *J. Geriatr. Oncol*. 2014. Vol. 5 (2). P. 133–140. doi: 10.1016/j.jgo.2013.12.005.
7. Audisio R.A., Ramesh H., Longo W.E., Zbar A.P., Pope D. Preoperative assessment of surgical risk in oncogeriatric patients // *Oncologist*. 2005. Vol. 10 (4). P. 262–268.
8. Bojer A.S., Roikjar O. Elderly patients with colorectal cancer are oncologically undertreated // *Eur. J. Surg. Oncol*. 2015. Vol. 41 (3). P. 421–425. doi: 10.1016/j.ejso.2014.10.065.
9. Bretagnol F., Dedieu A., Zappa M., Guedj N., Ferron M., Panis Y. T4 colorectal cancer: is laparoscopic resection contraindicated? // *Colorectal Dis*. 2011. Vol. 13 (2). P. 138–143. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02380.x.
10. Cheatham M.L., White M.W., Sagraves S.G., Johnson J.L., Block E.F. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension // *J. Trauma*. 2000. Vol. 49 (4). P. 621–626.
11. Cheema F.N., Abraham N.S., Berger D.H., Albo D., Taffet G.E., Naik A.D. Novel approaches to perioperative assessment and intervention may improve long-term outcomes after colorectal cancer resection in older adults // *Ann. Surg*. 2011. Vol. 253 (5). P. 867–874. doi: 10.1097/SLA.0b013e318208fa0.
12. Christensen K., Doblhammer G., Rau R., Vaupel J.W. Ageing populations: the challenges ahead // *Lancet*. 2009. Vol. 374 (9696). P. 1196–1208. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61460-4.
13. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer // *New Engl. J. Med*. 2004. Vol. 350 (20). P. 2050–2059.
14. Dahaba A.A., Rehak P.H., List W.F. A compare young and elderly adult patients // *Eur. J. Anaesthesiol*. 1996. Vol. 13. P. 43–48.
15. Demongeot J. Biological boundaries and biological age // *Acta Biotheor*. 2009. Vol. 57 (4). P. 397–418. doi: 10.1007/s10441-009-9087-8.
16. Egenvall M., Schubert Samuelsson K., Klarin I., Lökk J., Sjövall A., Martling A., Gunnarsson U. Management of colorectal cancer in the elderly: a population – based study // *Colorectal Dis*. 2014. Vol. 16 (6). P. 433–441. doi: 10.1111/codi.12575.
17. Elnahas A., Sunil S., Jackson T.D., Okrainec A., Quereshey F.A. Laparoscopic versus open surgery for T4 colon cancer: evaluation of margin status. *Surg Endosc*. 2016. Vol. 30 (4). P. 1491–1496. doi: 10.1007/s00464-015-4360-1.
18. Faivre J., Lemmens V.E., Quipourt V., Bouvier A.M. Management and survival of colorectal cancer in the elderly in population-based studies // *Eur. J. Cancer*. 2007. Vol. 43 (15). P. 2279–2284.
19. Frasson M., Braga M., Vignali A., Zuliani W., Di Carlo V. Benefits of laparoscopic colorectal resection are more pronounced in elderly patients // *Dis. Colon Rectum*. 2008. Vol. 51 (3). P. 296–300.
20. Fujii S., Ishibe A., Ota M., Yamagishi S., Watanabe K., Watanabe J., Kanazawa A., Ichikawa Y., Oba M., Morita S., Hashiguchi Y., Kunisaki C., Endo I. Short-term results of a randomized study between laparoscopic and open surgery in elderly colorectal cancer patients // *Surg. Endosc*. 2014. Vol. 28 (2). P. 466–476.
21. globocan.iarc.fr
22. Green B., Marshall H., Collinson F., Quirke P., Quirke P., Guillou P., Jayne D.G., Brown J.M. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer // *Br. J. Surg*. 2013. Vol. 100 (1). P. 75–82. doi: 10.1002/bjs.8945.
23. Grone J., Kreis M.E. Personalized treatment of colorectal cancer in old age // *Chirurg*. 2013. Vol. 84 (4). P. 305–309. doi: 10.1007/s00104-012-2452-1.
24. Hinoi T., Kawaguchi Y., Hattori M., Okajima M., Ohdan H., Yamamoto S., Hasegawa H., Horie H., Murata K., Yamaguchi S., Sugihara K., Watanabe M. Japan Society of Laparoscopic Colorectal Surgery. Laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer in elderly patients: a multicenter matched case-control study // *Ann. Surg. Oncol*. 2015. Vol. 22 (6). P. 2040–2050. doi: 10.1245/s10434-014-172-x.
25. Hopkins D., Gemmell L.W. Intraabdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome // *BSA - CEPD Reviews*. 2001. № 2. P. 56–58.
26. Inoue Y., Kawamoto A., Okugawa Y., Hiro J., Saigusa S., Toiyama Y., Araki T., Tanaka K., Mohri Y., Kusunoki M. Efficacy and safety of laparoscopic surgery in elderly patients with colorectal cancer // *Mol. Clin. Oncol*. 2015. Vol. 3 (4). P. 897–901.
27. Jeong S., Park J., Nam B., Kim S., Kang S.B., Lim S.B., Choi H.S., Kim D.W., Chang H.J., Kim D.Y., Jung K.H., Kim T.Y., Kang G.H., Oh E.K., Kim S.Y., Sohn D.K., Kim D.H., Kim J.S., Lee H.S., Kim J.H., Chie J.H. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial // *Lancet Oncol*. 2014. Vol. 15 (7). P. 767–774. doi: 10.1016/S1473-0245(14)70205-0.
28. Jin L., Inoue N., Sato N., Matsumoto S., Kanno H., Hashimoto Y., Tasaki K., Sato K., Sato S., Kaneko K. Comparison between surgical outcomes of colorectal cancer in younger and elderly patients // *World J. Gastroenterol*. 2011. Vol. 17 (12). P. 1642–1648. doi: 10.3748/wjg.v17.i12.1642.
29. Kruschewski M., Germer C.T., Rieger H., Buhr H.J. Radical resection of colorectal carcinoma in the oldest old // *Chirurg*. 2002. Vol. 73 (3). P. 241–244.
30. Malbrain M.L., Deeren D., De Potter T.J. Abdominal pressure in the critically ill // *Curr. Opinion Crit. Care*. 2005. Vol. 11 (2). P. 156–171.
31. Nitsche U., Späth C., Müller T.C., Maak M., Janssen K.P., Wilhelm D., Kleeff J., Bader F.G. Colorectal cancer surgery remains effective with rising patient age // *Int. J. Colorectal Dis*. 2014. Vol. 29 (8). P. 971–979. doi: 10.1007/s00384-014-1914-y.
32. Ohigashi S. Present state and problems for colorectal cancer in elderly patients // *Nihon Rinsho*. 2014. Vol. 72 (1). P. 134–138.
33. Schifflmann L., Özcan S., Schwarz F., Lange J., Prall F., Klar E. Colorectal cancer in the elderly: surgical treatment and long-term survival // *Int. J. Colorectal Dis*. 2008. Vol. 23 (6). P. 601–610. doi: 10.1007/s00384-008-0457-5.
34. Schiphorst A.H., Verweij N.M., Pronk A., Borel Rinkes I.H., Hamaker M.E. Non-surgical complications after laparoscopic and open surgery for colorectal cancer - A systematic review of randomised controlled trials // *Eur. J. Surg. Oncol*. 2015. Vol. 41 (9). P. 1118–1127. doi: 10.1016/j.ejso.2015.04.007.
35. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. Colorectal Cancer Collaborative Group // *Lancet*. 2000. Vol. 356 (9234). P. 968–974.
36. Torre C., Paliogiannis P., Pulighe F., Scognamiglio F., Castiglia P., Trignano M. Impact of age on the quality of lymphadenectomy for colorectal cancer // *Cancer Invest*. 2013. Vol. 31 (1). P. 39–42. doi: 10.3109/07357907.2012.749266.
37. Veldkamp R., Kuhry E., Hop W.C., Jeekel J., Kazemier G., Bonjer H.J., Haglind E., Pahlman L., Cuesta M.A., Msika S., Morino M., Lacy A.M. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial // *Lancet Oncology*. 2005. Vol. 6 (7). P. 477–484.

Received 10.02.16

Accepted 11.04.16

ABOUT THE AUTHORS

Chernikovskiy Ilya Leonidovich, MD, PhD, Head of Coloproctological Department, St-Peterburg Clinical Research Center of specialized kinds of medical care (oncology), Assistant of the Department of Surgery named after I.I. Grekov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Peterburg, Russian Federation). E-mail: Odindra@mail.ru. SPIN-code: 5305-7433.

Gelfond Vladislav M., MD, PhD, Head of Anesthesiology and Resuscitation, St-Peterburg Clinical Research Center of specialized kinds of medical care (oncology); Assistant of the Department of Anesthesiology and Resuscitation named after Vanevskiy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Peterburg, Russian Federation). E-mail: vladgelfond@gmail.com.

Zagryadskikh Alexandr S., Physician of Department of Anesthesiology and Resuscitation, St-Peterburg Clinical Research Center of specialized kinds of medical care (oncology). E-mail: Krepatura1@gmail.com.

Savchuk Sergey A., Final-year Student of the Faculty of Training and Improvement of Civilian Doctors, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint-Peterburg, Russian Federation). E-mail: Savchuk-sergej@mail.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

НЕПОСРЕДСТВЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ КАПЕЦИТАБИНА И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.М. Слонимская^{1,2}, Н.А. Тарабановская¹, А.В. Дорошенко¹, С.В. Паталяк^{1,2}

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

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

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: tarabanovskaya@inbox.ru¹

Аннотация

Представленное исследование основано на определении взаимосвязи выраженности регрессии опухоли при проведении неоадъювантной химиотерапии с включением капецитабина с отдаленными результатами лечения больных операбельным РМЖ. **Материал и методы.** В исследование включено 139 больных раком молочной железы T₂₋₃N₀₋₂M₀ стадии, получивших 2–4 курса НАХТ по схеме FAC и САХ. У всех пациенток непосредственная эффективность предоперационной химиотерапии определялась по шкале RECIST. Отдаленные результаты оценивались по показателям безметастатической выживаемости методом Kaplan – Mayer. **Результаты.** При оценке зависимости отдаленных результатов лечения от выраженности непосредственного эффекта НАХТ с включением капецитабина была выделена группа больных с регрессией 80 % и более, имевшая показатели 7-летней безметастатической выживаемости, аналогичные показателям пациенток с ПМР. Выявлено, что такие факторы, как размер первичной опухоли, регионарная распространенность, рецепторный статус опухолевой ткани, количество курсов проводимой НАХТ, не оказывали влияния на частоту и сроки гематогенного метастазирования. **Заключение.** Полученные результаты позволяют рассматривать достижение уровня регрессии опухоли 80 % и более при НАХТ с включением капецитабина в качестве предсказательного параметра для оценки безметастатической выживаемости больных операбельным РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия, капецитабин, непосредственная эффективность, безметастатическая выживаемость.

Одной из основных целей неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) рака молочной железы (РМЖ) является уменьшение объема первичной опухоли и создание более благоприятных условий для выполнения органосохраняющих оперативных вмешательств. Другим важным аспектом является возможность достижения полной морфологической регрессии (ПМР) первичного опухолевого очага и метастатических лимфатических узлов, что, согласно результатам многочисленных рандомизированных исследований, способствует увеличению продолжительности жизни пациенток [3, 5, 10].

Чувствительность РМЖ к проводимому лечению обусловлена множеством факторов, среди которых рассматриваются такие клинко-морфологические параметры, как размер первичного опухолевого узла, регионарная распространенность процесса, рецепторный статус и уровень пролиферативной активности в клетках опухоли. Рядом исследований показано, что отсутствие экспрессии рецепторов

половых гормонов в опухоли, наряду с высоким уровнем пролиферативной активности, ассоциируются с большей эффективностью химиотерапии, равно как и меньший объем первичной опухоли (T₂) и отсутствие метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов [2, 10].

Для предоперационного лечения РМЖ используется достаточно широкий спектр цитостатических препаратов. Наиболее эффективными из них являются таксаны и антрациклины [12]. В литературе имеются сведения об удовлетворительной переносимости и высокой непосредственной эффективности схем с включением капецитабина [1, 8]. В исследовании J. Egein et al. [4] показано, что включение капецитабина в схему неоадъювантной химиотерапии по поводу РМЖ способствует улучшению не только непосредственных, но и отдаленных результатов лечения.

Доказано позитивное влияние полной морфологической регрессии опухоли на показатели выживаемости у больных операбельным раком

молочной железы, тогда как частичная регрессия рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор, особенно если это касается регионарных лимфатических узлов [2, 6, 13]. При этом имеются отдельные публикации, свидетельствующие о неоднородности групп больных с частичной регрессией опухоли. Наряду с определением эффективности неоадьювантной химиотерапии по стандартным критериям ВОЗ или RECIST целесообразно рассчитывать коэффициент, отражающий соотношение между достигнутым размером опухоли после НАХТ и исходными показателями. Так, в исследовании M. Miller et al. [7] представлены 4 градации этого показателя: нулевое значение соответствует достижению ПМР; 0–0,4 – выраженной частичной регрессии (ВЧР); 0,4–1,0 – умеренной частичной регрессии (УЧР); 1 и более – прогрессированию заболевания. Авторами показано, что 5-летняя общая выживаемость у пациенток с коэффициентом 0 (ПМР) составила 90 %, а при значении 0–0,4 (ВЧР) – 79 %. В случае умеренно выраженной регрессии и прогрессирования процесса показатели выживаемости были значимо ниже – 66 % и 60 % соответственно. В исследовании W.F. Symmans et al. [9] коэффициент, отражающий отношение объема остаточной опухоли после проведенного лечения и первичного размера, был использован в мультивариантной прогностической модели для определения безметастатической выживаемости, наряду с такими факторами, как возраст, стадия заболевания и рецепторный статус опухоли. Авторы особо отметили, что этот коэффициент был независимым прогностическим параметром. Кроме этого, у 17 % больных РМЖ, у которых были отмечены минимальные остаточные опухолевые изменения (градация I), отдаленные результаты лечения были аналогичны ПМР (градация 0). При RBC III у 13 % пациенток прогноз был наиболее неблагоприятным, независимо от выявленных других прогностических параметров. Таким образом, вопрос оценки частичной регрессии и ее прогностической ценности в отношении отдаленных результатов лечения больных РМЖ представляется актуальным и требует дальнейшего изучения.

Целью исследования явилось определение взаимосвязи выраженности регрессии опухоли при проведении неоадьювантной химиотерапии

с включением капецитабина с отдаленными результатами лечения больных операбельным раком молочной железы.

Материал и методы

В исследование включены 139 пациенток с диагнозом рак молочной железы T₂₋₃N₀₋₂M₀ стадии, в возрасте от 29 до 64 лет, средний возраст составил 47 ± 8,5 лет. Комплексное лечение предполагало проведение 2–4 курсов неоадьювантной химиотерапии, последующее оперативное вмешательство и 2–4 курса адьювантной терапии по схеме FAC. Лучевая и/или гормональная терапия назначались по показаниям.

В зависимости от схемы НАХТ больные были разделены на 2 группы. Первая группа была представлена 72 больными, которым проводилось предоперационное лечение по схеме САХ: капецитабин в дозе 2000 мг/м² с 1-го по 14-й день регос; циклофосфан – 100 мг/м² с 1-го по 14-й день внутримышечно; адриамицин – 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни внутривенно, перерыв между курсами 21 день. Всего проведено 215 курсов. Во вторую группу было включено 67 пациенток, получавших неоадьювантную химиотерапию по схеме FAC: циклофосфан – 500 мг/м² внутривенно в 1-й день, адриамицин – 50 мг/м² в 1-й день, 5-фторурацил 500 мг/м² в 1-й день, перерыв между курсами – 21 день. Всего проведено 193 курса. По основным клинико-морфологическим параметрам (возраст, состояние менструальной функции, стадия заболевания, гистологический тип опухоли) группы больных были сопоставимы.

Непосредственная эффективность предоперационной химиотерапии определялась по шкале RECIST. Отдаленные результаты оценивались за 7-летний период наблюдения по показателям безметастатической выживаемости методом Kaplan–Mayer.

Результаты и обсуждения

При оценке связи непосредственной эффективности предоперационной химиотерапии с отдаленными результатами лечения было выявлено, что в случае достижения полной морфологической регрессии, безметастатическая выживаемость больных, получавших лечение по схемам САХ и FAC, составила 100 % (таблица). Снижение эффектив-

Таблица

Показатели безметастатической выживаемости больных раком молочной железы в зависимости от непосредственной эффективности и схемы неоадьювантной химиотерапии

Эффективность НАХТ	Отдаленная выживаемость	
	САХ (n=72)	FAC (n=67)
Полная морфологическая регрессия (ПМР)	100 %	100 %
Частичная регрессия (ЧР)	60,3 ± 10 %	61,1 ± 15 %
Стабилизация	58,7 ± 9 %	54,9 ± 16 %
Прогрессирование	50,3 ± 20 %	48,2 ± 25 %

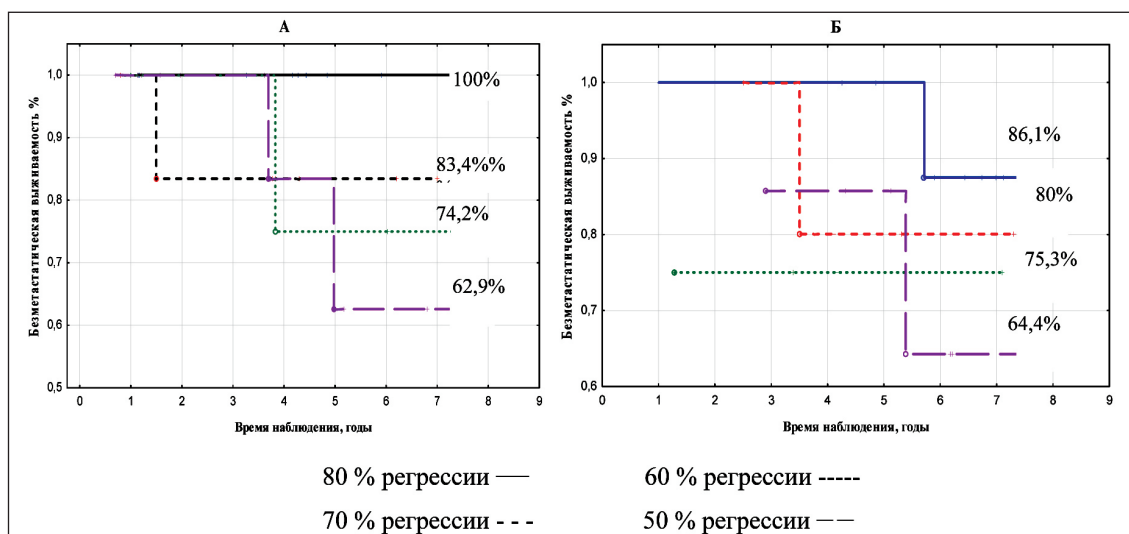


Рис. 1. Показатели безметастатической выживаемости в зависимости от объема регрессии опухоли и схемы химиотерапии: А – САХ; Б – FAC

ности НАХТ ассоциировалось с ухудшением этих показателей, независимо от используемой схемы, что согласуется с данными литературы [11].

Более чем у половины пациенток в каждой из сравниваемых групп на фоне проведения предоперационной химиотерапии отмечалась частичная регрессия опухоли. Так, при использовании схемы САХ этот показатель составил 61 % ($n=44$), для схемы FAC – 55,2 % ($n=37$). Следует отметить, что сама градация «частичная регрессия» по шкале RECIST подразумевает достаточно широкий диапазон уменьшения объема опухоли: $\geq 30\%$ и $< 100\%$. С этих позиций представляет интерес изучение связи выраженности регрессии опухолевого очага с показателями безметастатической выживаемости. Анализ результатов показал, что у больных, получивших НАХТ по схеме САХ, при уменьшении

объема опухоли на 80 % и более наблюдалась 100 % безметастатическая выживаемость, аналогичная ПМР, в то время как у пациенток, которым проводилась предоперационная химиотерапия по схеме FAC, такой зависимости не выявлено (рис. 1). Различие достаточно очевидно, однако, возможно, в силу малого количества пациентов не является статистически значимым. Относительно других уровней регрессии опухоли таких отличий между группами не выявлено. Число пациенток, получивших НАХТ по схеме САХ, у которых наблюдалось уменьшение объема опухоли на 80 % и более, а 7-летняя безметастатическая выживаемость при этом была 100 %, составило 12 человек. Из них большая часть были моложе 50 лет – 83,3 %, имели размеры первичной опухоли менее 5 см (T_2) – 91,6 %, без метастатического поражения регионарных

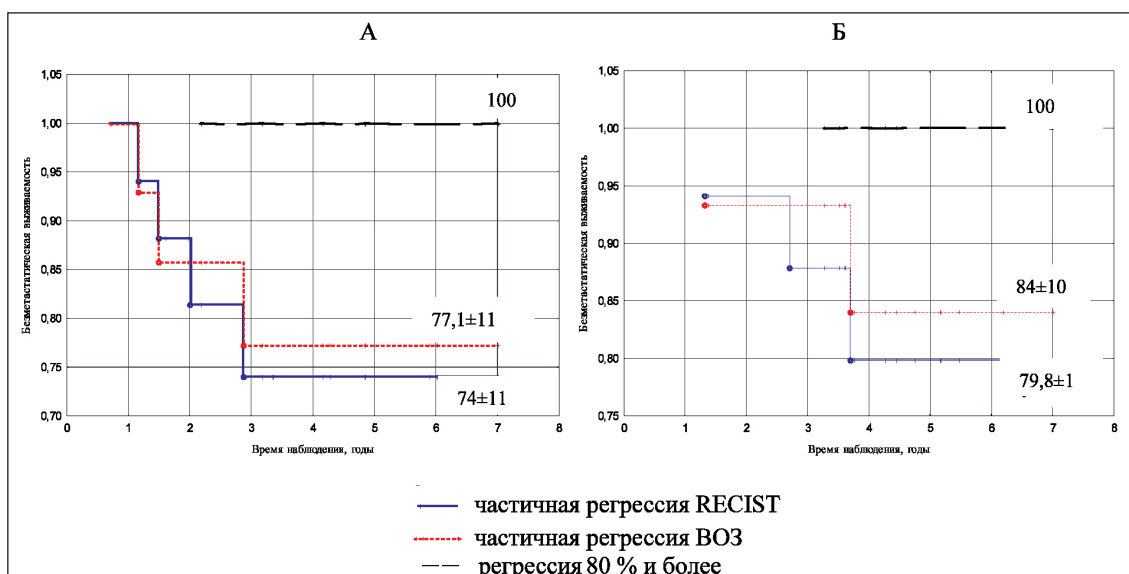


Рис. 2. Показатели безметастатической выживаемости в зависимости от объема регрессии опухоли и ER, PR статуса опухоли: А – ER-PR-; Б – ER+PR+/-

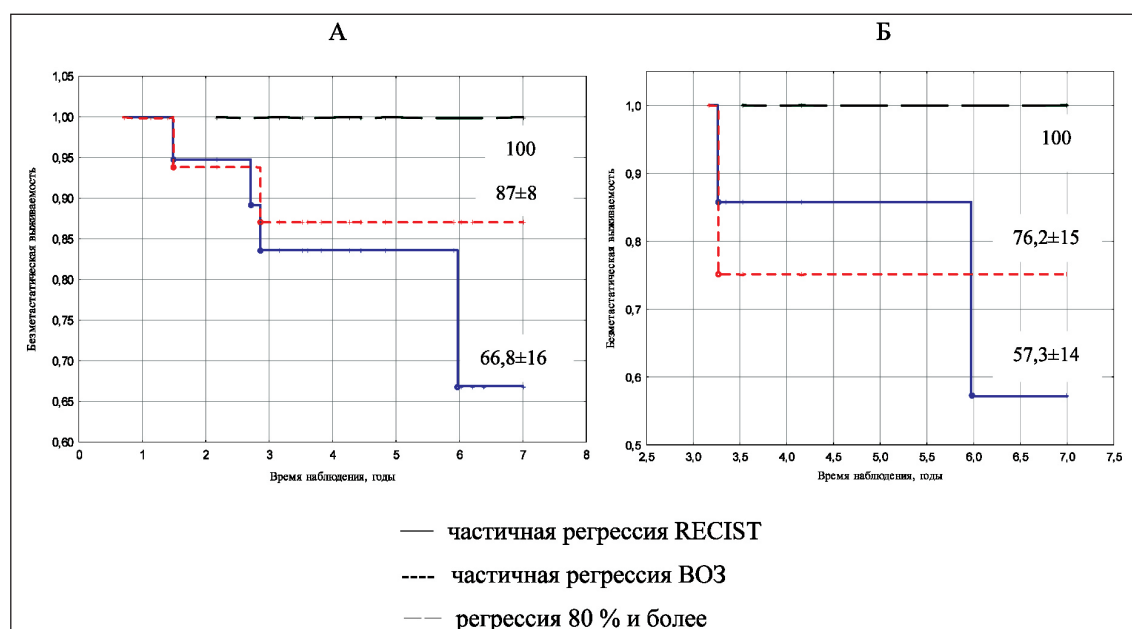


Рис. 3. Показатели безметастатической выживаемости в зависимости от объема регрессии опухоли и регионарной распространенности: А – N₀; Б – N₁₋₂

лимфатических узлов (N₀) – 75 %. Большинство больных (75 %) получили 3 и более курсов предоперационной химиотерапии.

Проведенный анализ показал, что такие высокие показатели выживаемости наблюдались как у больных с ER+, так и с ER– статусом (рис. 2). Независимо от рецепторного статуса опухоли непосредственная эффективность химиотерапии менее 80 % была сопряжена с ухудшением отдаленных результатов лечения.

Аналогичные результаты были получены и в отношении уровня поражения регионарных лимфатических узлов (рис. 3). Независимо от наличия или отсутствия метастатического поражения

лимфатических узлов, при регрессии первичной опухоли на 80 % и более, не было зарегистрировано случаев возникновения гематогенной диссеминации процесса, тогда как более низкие показатели ассоциировались с ухудшением отдаленных результатов у пациенток как с N₀, так и с N₁₋₂.

У ряда больных выраженное уменьшение опухоли было отмечено уже при проведении 1–2 курсов НАХТ. Наши данные свидетельствуют о том, что количество курсов предоперационного лечения не следует рассматривать в качестве определяющего фактора в отношении выживаемости у этой категории пациенток (рис. 4). Следует отметить, что у 50 % пациенток с уменьшением

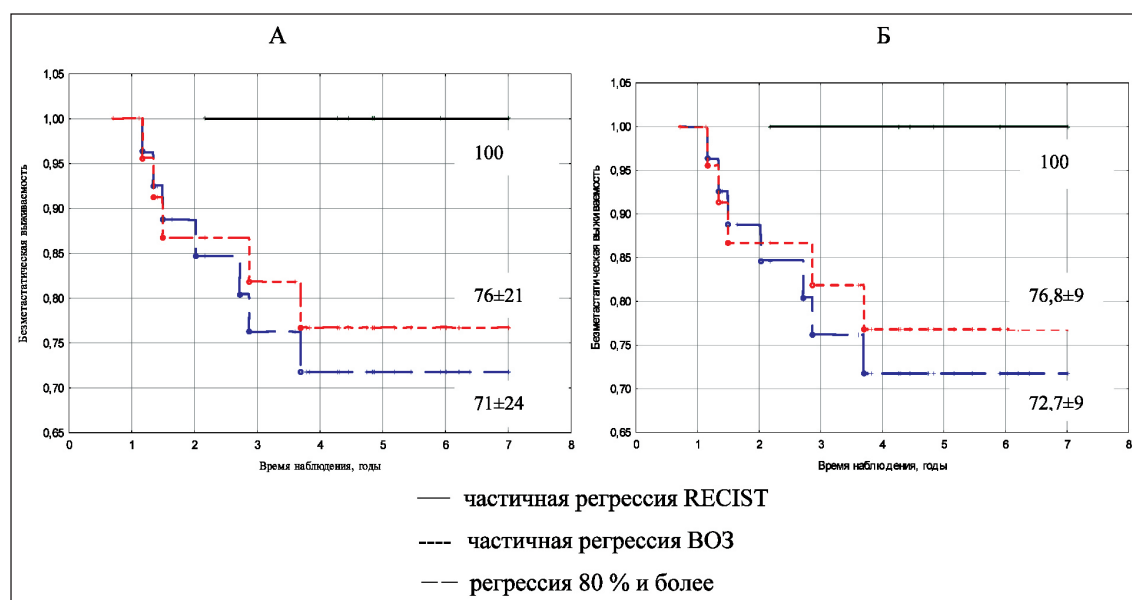


Рис. 4. Показатели безметастатической выживаемости в зависимости от объема регрессии опухоли и количества курсов химиотерапии: А – 1–2 курса; Б – 3–4 курса

объема первичного опухолевого очага на 80 % и более был зарегистрирован патоморфоз III степени. Это может свидетельствовать в пользу того, что увеличение количества курсов предоперационной химиотерапии будет способствовать достижению полной морфологической регрессии опухоли.

Таким образом, полученные результаты позволяют полагать, что сам факт достижения частичной регрессии опухоли на уровне 80 % и выше при проведении НАХТ с включением капецитабина может рассматриваться в качестве значимого прогностического критерия, ассоциированного с наиболее благоприятным исходом заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Слонимская Е.М., Брагина О.В., Тарабановская Н.А., Дорошенко А.В., Гарбуков Е.Ю. Опыт применения капецитабина в неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы // Современная онкология. 2012. № 4. С. 22–25.
2. Bonnefoi H., Litière S., Piccart M., MacGrogan G., Fumoleau P., Brain E., Petit T., Rouanet P., Jassem J., Moldovan C., Bodmer A., Zaman K., Cufer T., Campone M., Luporsi E., Malmström P., Werutsky G., Bogaerts J., Bergh J., Cameron D.A. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial // Ann. Oncol. 2014. Vol. 25 (6). P. 1128–1136. doi: 10.1093/annonc/mdl118.
3. Hatzis C., Symmans W.F., Zhang Y., Gould R., Moulder S., Hunt K.K., Abu-Khalaf M.M., Hofstadter E., Lannin D.R., Chaggar A.B., Pusztai L. Relationship between complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and survival in triple negative breast cancer // Clin. Cancer Res. 2016. Vol. 22 (1). P. 26–33. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3304.
4. Eremin J., Cowley G., Walker L.G., Murray E., Stovickova M., Eremin O. Women with large (≥ 3 cm) and locally advanced breast cancers (T3, 4, N1, 2, M0) receiving neoadjuvant chemotherapy (NAC: cyclophosphamide, doxorubicin, docetaxel): addition of capecitabine improves 4-year disease-free survival // Springerplus. 2015. Vol. 4. P. 9. doi: 10.1186/2193-1801-4-9.
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., Pusztai 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. Luangdilok S., Samarnthai N., Korphaisarn K. Association between Pathological Complete Response and Outcome Following Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer Patients // J. Breast Cancer. 2014. Vol. 17 (4). P. 376–385. doi: 10.4048/jbc.2014.17.4.376.
7. 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 (10). P. 3317–3323. doi: 10.1245/s10434-014-3922-0.
8. Steger G.G., Greil R., Lang A., Rudas M., Fitzal F., Mlineritsch B., Hartmann B.L., Bartsch R., Melbinger E., Hubalek M., Stoeger H., Dubsky P., Ressler S., Petzer A.L., Singer C.F., Muss C., Jakesz R., Gampenrieder S.P., Zielinski C.C., Fesl C., Gnant M. Epirubicin and docetaxel with or without capecitabine as neoadjuvant treatment for early breast cancer: final results of a randomized phase III study (ABCSG-24) // Ann. Oncol. 2014. Vol. 25 (2). P. 366–371. doi: 10.1093/annonc/mdl508.
9. 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., Pusztai L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25 (28). P. 4414–4422.
10. Teshome M., Hunt K.K. Neoadjuvant Therapy in the Treatment of Breast Cancer // Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2014. Vol. 23 (3). P. 505–523. doi: 10.1016/j.soc.2014.03.006.
11. Haddad T.C., Goetz M.P. Landscape of neoadjuvant therapy for breast cancer // Ann. Surg. Oncol. 2015. Vol. 22 (5). P. 1408–1415. doi: 10.1245/s10434-015-4405-7.
12. Rapoport B.L., Demetriou G.S., Moodley S.D., Benn C.A. When and how do I use neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? // Curr. Treat. Option. 2014. Vol. 15 (1). P. 86–98. doi: 10.1007/s11864-013-0266-0.
13. Rastogi P., Geyer C.E. Jr., Mamounas E.P., DeMichele A. Drug development: neoadjuvant opportunities in breast cancer // Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. 2013. P. 73–79. doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.73.

Поступила 16.12.15
Принята в печать 29.02.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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.

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.

Паталяк Станислав Викторович, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Томский НИИ онкологии; ассистент кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (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

IMMEDIATE RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY INCLUDING CAPECITABINE AND LONG-TERM TREATMENT OUTCOMES OF OPERABLE BREAST CANCER

E.M. Slonimskaya^{1,2}, N.A. Tarabanovskaya¹, A.V. Doroshenko¹, S.V. Patalyak^{1,2}

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny per., 634009-Tomsk, e-mail: tarabanovskaya@inbox.ru¹

Abstract

The present study was undertaken to determine the relationship between tumor response to neoadjuvant chemotherapy including capecitabine and long-term treatment outcomes in patients with operable breast cancer. **Material and methods.** The study included 139 patients with stage $T_{2-3}N_{0-2}M_0$ breast cancer, who received 2–4 courses of neoadjuvant chemotherapy with the FAC and CAX regimens. Immediate response was assessed using the RECIST criteria. Long-term treatment outcomes and metastasis-free survival rates were evaluated using the Kaplan-Meier method. **Results.** By assessing the relationship between long-term treatment outcomes and the immediate response to adjuvant chemotherapy with capecitabine, we identified the group of patients with tumor regression $\geq 80\%$, who had the 7-year metastasis-free survival rates similar to those observed in patients with pathologic complete response. Such factors as the primary tumor size, regional tumor spread, receptor status of tumor tissue and the number of chemotherapy courses were found to have no impact on the frequency of hematogenous metastasis. **Conclusion.** The results obtained indicate that $\geq 80\%$ tumor regression after neoadjuvant chemotherapy including capecitabine can be considered as a predictive parameter for assessing metastasis-free survival in patients with operable breast cancer.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, capecitabine, immediate tumor response, metastasis-free survival.

REFERENCES

1. Slonimskaya E.M., Bragina O.V., Tarabanovskaya N.A., Doroshenko A.V., Garbukov E.Ju. Experience in the use of capecitabine in the neoadjuvant chemotherapy for breast cancer // *Sovremennaja onkologiya*. 2012. № 4. P. 22–25. [in Russian]
2. Bonnefoi H., Litière S., Piccart M., MacGrogan G., Fumoleau P., Brain E., Petit T., Rouanet P., Jassem J., Moldovan C., Bodmer A., Zaman K., Cufier T., Campone M., Luporsi E., Malmström P., Werutsky G., Bogaerts J., Bergh J., Cameron D.A. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25 (6). P. 1128–1136. doi: 10.1093/annonc/mdl118.
3. Hatzis C., Symmans W.F., Zhang Y., Gould R., Moulder S., Hunt K.K., Abu-Khalaf M.M., Hofstadter E., Lannin D.R., Chagpar A.B., Pusztai L. Relationship between complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and survival in triple negative breast cancer // *Clin. Cancer Res.* 2016. Vol. 22 (1). P. 26–33. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3304.
4. Eremin J., Cowley G., Walker L.G., Murray E., Stovickova M., Eremin O. Women with large (≥ 3 cm) and locally advanced breast cancers (T3, 4, N1, 2, M0) receiving neoadjuvant chemotherapy (NAC: cyclophosphamide, doxorubicin, docetaxel): addition of capecitabine improves 4-year disease-free survival // *Springerplus*. 2015. Vol. 4. P. 9. doi: 10.1186/2193-1801-4-9.
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., Pusztai 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. Luangdilok S., Samarthai N., Korphaisarn K. Association between Pathological Complete Response and Outcome Following Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer Patients // *J. Breast Cancer*. 2014. Vol. 17 (4). P. 376–385. doi: 10.4048/jbc.2014.17.4.376.
7. 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 (10). P. 3317–3323. doi: 10.1245/s10434-014-3922-0.
8. Steger G.G., Greil R., Lang A., Rudas M., Fitzal F., Mlineritsch B., Hartmann B.L., Bartsch R., Melbinger E., Hubalek M., Stoeger H., Dubsky P., Ressler S., Petzer A.L., Singer C.F., Muss C., Jakesz R., Gampenrieder S.P., Zielinski C.C., Fesl C., Gnant M. Epirubicin and docetaxel with or without capecitabine as neoadjuvant treatment for early breast cancer: final results of a randomized phase III study (ABCSG-24) // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25 (2). P. 366–371. doi: 10.1093/annonc/mdl508.
9. 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., Pusztai L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25 (28). P. 4414–4422.
10. Teshome M., Hunt K.K. Neoadjuvant Therapy in the Treatment of Breast Cancer // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2014. Vol. 23 (3). P. 505–523. doi: 10.1016/j.soc.2014.03.006.
11. Haddad T.C., Goetz M.P. Landscape of neoadjuvant therapy for breast cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2015. Vol. 22 (5). P. 1408–1415. doi: 10.1245/s10434-015-4405-7.
12. Rapoport B.L., Demetriou G.S., Moodley S.D., Benn C.A. When and how do I use neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? // *Curr. Treat. Option.* 2014. Vol. 15 (1). P. 86–98. doi: 10.1007/s11864-013-0266-0.
13. Rastogi P., Geyer C.E. Jr., Mamounas E.P., DeMichele A. Drug development: neoadjuvant opportunities in breast cancer // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*. 2013. P. 73–79. doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.73.

Received 16.12.15
Accepted 29.02.16

ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

Patalyak Stanislav V., MD, PhD, Junior Researcher, General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute; Assistant of the Department of Oncology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: Patalyak@gmail.com. SPIN-code: 8497-1750.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С ЭСКАЛАЦИЕЙ СУММАРНОЙ ОЧАГОВОЙ ДОЗЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ГОРМОНОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю.В. Гуменецкая, Ю.С. Мардынский, И.А. Гулидов,
О.Б. Карякин, В.С. Чайков

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, 4, e-mail: GumenetskayYul@yandex.ru

Аннотация

Внедрение современных технологий конформной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в практику лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) требует обеспечения гарантии качества лечения, анализа его эффективности и токсичности. **Целью исследования** явилось изучение переносимости и непосредственной эффективности конформной ДЛТ с эскалацией суммарной очаговой дозы при гормонолучевом лечении РПЖ. **Материал и методы.** В исследование включено 156 больных РПЖ; у 30 пациентов при реализации курса ДЛТ СОД составила 70 Гр, у 126 больных выполнена эскалация СОД до 72–76 Гр, в среднем – 74,0 Гр. Технология лучевой терапии с модуляцией интенсивности применена у 59 пациентов. **Результаты.** Запланированный курс лечения был реализован в полном объеме у всех больных. Острые лучевые реакции (RTOG) со стороны мочевого пузыря наблюдали у 50 (32,1 %) больных: у 48 (30,8 %) пациентов отмечены реакции I степени, у 2 (1,3 %) – II степени. Лучевые реакции со стороны прямой кишки I степени наблюдали у 18 (11,5 %) пациентов. Вынужденный перерыв в лечении сделан у 2 пациентов из-за дизурических явлений II степени. Поздние осложнения (RTOG/EORTC) со стороны мочевого пузыря отмечены у 9 (5,8 %) больных, в том числе I степени – у 8 (5,1 %) пациентов, II – у 1 (0,6 %) больного. Осложнения со стороны прямой кишки наблюдали у 11 (7,1 %) пациентов, при этом I и II степени тяжести у 8 (5,1 %) и 3 (1,9 %) больных соответственно. Увеличения токсичности лечения при эскалации СОД выше 70 Гр отмечено не было. За период наблюдения у одного больного выявлен рецидив заболевания. **Заключение.** Анализ результатов исследования свидетельствует о приемлемой токсичности непрерывного курса ДЛТ с эскалацией СОД при гормонолучевом лечении РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, конформная лучевая терапия, эскалация дозы, гормонолучевое лечение.

В последние годы в России отмечен существенный рост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) [1]. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) за длительный период своего развития стала одним из основных методов лечения РПЖ, но особенно в последнее десятилетие наблюдается значительный прогресс этого метода, в связи с чем технологии лучевой терапии вышли на качественно новый уровень. Основной тенденцией современного этапа является переход от конвенциональной ДЛТ к технологиям конформной лучевой терапии. Этому способствовали следующие факторы:

– развитие и внедрение в широкую клиническую практику методов компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии, что привело к значительному улучшению визуализации опухоли и определению оптимального объема облучения в каждом конкретном клиническом случае;

– возможность интеграции точной топографо-анатомической информации в системы для планирования лучевой терапии, а также оснащение современных линейных ускорителей электронов автоматически управляемыми многолепестковыми коллиматорами, что позволило значительно изменить и улучшить способы планирования ДЛТ и подведения дозы к опухоли.

Основной целью технологий конформного облучения является создание максимального соответствия между объемным распределением подводимой дозы излучения и конфигурацией мишени (опухоли). Чем выше степень подобного соответствия, тем меньший объем здоровых тканей подвергается облучению, что уменьшает риск развития осложнений лучевой терапии. Появляется реальная возможность подведения высокой дозы в объем мишени, что увеличивает шанс достижения локального контроля и способствует улучшению выживаемости больных РПЖ.

За рубежом проведён ряд проспективных контролируемых рандомизированных исследований, в которых, при длительных сроках наблюдения за больными РПЖ, продемонстрировано статистически значимое улучшение безрецидивной выживаемости при повышении суммарной очаговой дозы в опухоли выше 70 Гр [2, 5, 6, 8, 11, 12, 15, 22]. В то же время эскалация СОД в опухоли может способствовать увеличению числа нежелательных последствий облучения со стороны здоровых органов и развитию осложнений лечения, что значимо влияет на качество жизни пациентов. Данное обстоятельство диктует необходимость проведения постепенных, поэтапных изменений и усложнений технологий ДЛТ, внедряемых в клиническую практику, с обеспечением гарантии качества лечения и выполнения тщательного анализа его результатов.

Целью исследования явилось изучение переносимости больными и непосредственной эффективности конформной ДЛТ с эскалацией СОД при гормонотерапевтическом лечении РПЖ.

Материал и методы

В исследование включено 156 больных, которым в период с 2012 по 2015 г. в Медицинском радиологическом научном центре был проведён курс конформной ДЛТ в сочетании с гормональным лечением РПЖ. Средний возраст пациентов составил 65,7 года (диапазон от 49 до 78 лет). На момент постановки диагноза клиническая стадия $cT_2N_0M_0$ выявлена у 40 (25,6 %) больных, $cT_3N_0M_0$ – у 113 (72,4 %), $cT_4N_0M_0$ – у 3 (1,9 %) пациентов. Во всех случаях диагноз РПЖ был подтвержден морфологически, верифицирована аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона равнялась 6 – у 35 (22,4 %) пациентов; 7 – у 61 (39,1 %); ≥ 8 – у 60 (38,5 %) больных РПЖ.

У большинства (131/84,0 %) больных РПЖ была проведена неoadъювантная (3–6 мес до начала ДЛТ) и сопутствующая гормональная терапия (ГТ); у 25 (16,0 %) пациентов ГТ назначена одновременно с началом ДЛТ. После завершения курса лучевой терапии больным с высокой степенью онкологического риска ГТ назначена в адъювантном режиме (12–24 мес).

Топометрическая подготовка у всех 156 пациентов выполнена на спиральном компьютерном томографе, с шагом исследования не более 5 мм, в положении, идентичном при реализации сеансов ДЛТ, с обязательным применением фиксирующих приспособлений; 3D-дозиметрическое планирование проведено на планирующей системе XiO; оценку качества и выбор плана лечения осуществляли по гистограммам доза-объем (dose-volume histogram (DVH)). В процессе ДЛТ контроль укладки больных проводили с помощью системы объемной рентгеновской визуализации (X-ray volume imaging (XVI)).

Конформная ДЛТ у всех 156 пациентов реализована на линейном ускорителе электронов Elekta Synergy S, в режиме традиционного фракционирования дозы (РОД 2 Гр, ежедневно, 1 раз в день, 5 дней в неделю). На первом этапе исследования, при определении стратегии планирования и реализации курса конформного облучения, у 30 (19,2 %) больных СОД, подведенная к опухоли, составила 70 Гр. В последующем у 126 (80,8 %) пациентов выполнена эскалация СОД до 72–76 Гр (средняя СОД составила 74,0 Гр). Вместе с тем у 59 (37,8 %) пациентов группы с эскалацией СОД при локальном облучении предстательной железы была применена технология лучевой терапии с модуляцией интенсивности (intensive modulated radiation therapy, IMRT). В процессе всего курса ДЛТ и после его завершения (на протяжении не менее двух лет) больные РПЖ получали консервативное лечение с целью уменьшения частоты развития и степени тяжести лучевых осложнений.

После завершения курса ДЛТ пациенты находились под динамическим наблюдением: контрольные осмотры проводили в течение первых двух лет через каждые 3 мес, на третьем году – через 6 мес и в последующем – ежегодно. Во время осмотров исследовали уровень ПСА в крови, общий анализ мочи (1 раз в 3 мес); проводили ТРУЗИ предстательной железы (1 раз в 6 мес); УЗИ органов малого таза и брюшной полости, МРТ и другие методы исследования выполняли по показаниям.

Результаты исследования

Запланированный курс конформной лучевой терапии у всех 156 больных РПЖ был реализован в полном объеме, и, в целом, отмечена удовлетворительная переносимость лечения. Острые лучевые реакции со стороны мочевого пузыря наблюдали у 50 (32,1 %) пациентов, прямой кишки – у 18 (11,5 %) больных. В абсолютном большинстве случаев отмечены лучевые реакции I степени тяжести (RTOG). Лишь у двух пациентов (1,3 %) вследствие развития дизурических явлений II степени тяжести был сделан вынужденный перерыв в лечении.

Поздние осложнения (RTOG/EORTC) со стороны мочевого пузыря отмечены у 9 (5,8 %) больных, при этом I степени тяжести – у 8 (5,1 %) пациентов, II степени (интермиттирующая макроскопическая гематурия) – у одного (0,6 %) больного. Осложнения со стороны прямой кишки наблюдали у 11 (7,1 %) пациентов, при этом I степени тяжести – у 8 (5,1 %), II степени (интермиттирующее кровотечение) – у 3 (1,9 %) больных РПЖ. Осложнений $\geq$ III степени тяжести до настоящего времени отмечено не было.

Так как одной из задач нашего исследования было изучение влияния увеличения СОД на токсичность лечения, особое внимание мы обращали на частоту развития и степень тяжести лучевых реакций и поздних осложнений лучевой терапии

Таблица

Лучевые реакции и поздние осложнения 3D-CRT в зависимости от СОД

Реакции и осложнения		СОД 72–76 Гр (n=126)	СОД 70 Гр (n=30)
Цистит	Острый	41 (32,5 %)*	9 (30,0 %)
	Поздний	7 (5,6 %)	2 (6,7 %)
Ректит	Острый	14 (11,1 %)	4 (13,3 %)
	Поздний	6 (4,8 %)	5 (16,7 %)

Примечание: * – у 2 пациентов в процессе ДЛТ сделан перерыв в лечении из-за развития дизурических явлений II степени.

при эскалации СОД. Полученные данные свидетельствуют о вполне удовлетворительной переносимости непрерывного курса ДЛТ в СОД выше 70 Гр, проводимого в объеме гормонолучевого лечения РПЖ, увеличения нежелательных последствий облучения со стороны мочевого пузыря при эскалации СОД отмечено не было (таблица). Вместе с тем наблюдали значимое уменьшение числа поздних ректитов в группе больных с эскалацией СОД – 4,8 % против 16,7 % случаев в контрольной группе ($p < 0,05$). Данное обстоятельство мы связываем с применением почти у половины (59/46,8 %) больных РПЖ в группе с эскалацией СОД технологии IMRT, при проведении которой возможно существенное уменьшение облученного объема прямой кишки. В этой группе пациентов ($n=126$) при IMRT ($n=59$) поздние ректиты отмечены у 2 (3,4 %) больных, в то время как без применения данной технологии ($n=67$) – у 9 (9,3 %) пациентов ($p < 0,1$).

Обсуждение

В ряде современных зарубежных исследований также продемонстрировано преимущество использования при лучевой терапии РПЖ технологии IMRT, которая, как известно, позволяет улучшить подведение дозы к мишени вблизи от органов риска, что способствует уменьшению токсичности и возможности эскалации СОД в опухоли без увеличения числа осложнений лечения [4, 9, 10, 13, 16, 18, 19, 21]. Например, в недавно опубликованной работе [17] проведен сравнительный анализ токсичности ДЛТ у больных РПЖ с применением технологий 3D-CRT ($n=115$; СОД 76 Гр) и IG-IMRT ($n=388$; СОД 78 Гр). Авторы отметили статистически значимое уменьшение частоты развития клинически значимых осложнений лечения (градации $\geq$ II) при проведении IG-IMRT. При данной технологии гастроинтестинальную (GI) токсичность наблюдали в 5,8 % случаев, в то время как при 3D-CRT – в 57,3 % случаев ($p < 0,001$). В исследовании R.C. Wortel et al. также продемонстрировано достоверное уменьшение острой GI токсичности лечения (градации $\geq$ II) у больных РПЖ при использовании IG-IMRT в сравнении с 3D-CRT: 29 % и 49 % случаев соответственно ($p < 0,002$) [20].

Анализ результатов нашего исследования свидетельствует о том, что значимое влияние на развитие острой токсичности лечения оказывал

объем предстательной железы. Несмотря на то, что у большинства пациентов до выполнения ДЛТ проводили неоадьювантную ГТ, что способствовало уменьшению размеров железы, у 93 (59,6 %) больных до начала лучевой терапии объем железы превышал 30 см³, что естественным образом влияло на увеличение облученного объема тканей в процессе лечения. В этой группе больных острые реакции со стороны мочевого пузыря и прямой кишки отмечены у 41 (44,1 %) и 15 (16,1 %) пациентов, против 9 (14,3 %) и 3 (4,8 %) соответственно у больных с объемом железы менее 30 см³ ($p < 0,05$).

Известно, что на частоту развития осложнений лучевой терапии РПЖ оказывают влияние самые разнообразные факторы, к которым относятся не только величина подведенной СОД и режим фракционирования, но и техника облучения, объем облученных нормальных тканей и их толерантность, а также обеспечение гарантии качества проводимого лечения. Более того, в ранее проведенных исследованиях установлен ряд факторов, способствующих увеличению частоты осложнений после лучевой терапии при РПЖ и которые можно наблюдать у большинства пациентов. В частности, риск возникновения острой и поздней гастроинтестинальной токсичности увеличивается у пожилых больных, при наличии в анамнезе хирургических вмешательств или гормональной терапии, а также сопутствующей патологии (сахарный диабет, геморрой, воспалительные заболевания кишечника и др.) и её коррекции во время ДЛТ [3, 4, 7, 14]. По мнению некоторых авторов, даже увеличение РОД с 1,8 Гр до 2 Гр при эскалации СОД выше 74 Гр способствует повышению числа клинически значимых осложнений лечения у больных РПЖ [14]. Следовательно, все перечисленные факторы необходимо учитывать как при планировании лучевой терапии у больных, так и при анализе результатов лечения РПЖ. Тем не менее наш опыт проведения непрерывного курса конформной лучевой терапии с эскалацией СОД свидетельствует о вполне удовлетворительной переносимости лечения и приемлемом уровне осложнений, развившихся у больных до настоящего времени.

Медиана наблюдения за больными РПЖ составила 25,2 мес; все пациенты по состоянию на 01.12.2015 живы, находятся под динамическим наблюдением; только у одного больного РПЖ диагностирован биохимический рецидив заболевания.

Заключение

Для успешного внедрения в практику лечения РПЖ современных технологий лучевой терапии, предоставляющих реальную возможность выполнения конформного облучения с увеличением СОД в опухоли, необходим тщательный анализ не только эффективности, но и, прежде всего, частоты

и тяжести осложнений лечения. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о приемлемой токсичности непрерывного курса лучевой терапии с эскалацией СОД при гормонотерапевтическом лечении РПЖ и необходимости продолжения работы в данном направлении – изучение отдаленных результатов лечения и качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 236 с.
2. Beckendorf V., Guerif S., Le Prise E., Cosset J.M., Bougnoux A., Chauvet B., Salem N., Chapet O., Bourdain S., Bachaud J.M., Maingon P., Hannoun-Levi J.M., Malissard L., Simon J.M., Pommier P., Hay M., Dubray B., Lagrange J.L., Luporsi E., Bey P. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 80 (4). P. 1056–1063. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.049.
3. Budaus L., Bolla M., Bossi A., Cozzarini C., Crook J., Widmark A., Wiegel T. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 61. P. 112–127. doi: 10.1016/j.eururo.2011.09.027.
4. Chennupati S.K., Pelizzari C.A., Kunnavakkam R., Liao S.L. Late toxicity and quality of life after definitive treatment of prostate cancer: redefining optimal rectal sparing constraints for intensity-modulated radiation therapy // *Cancer Med.* 2014. Vol. 3 (4). P. 954–961. doi: 10.1002/cam4.261.
5. Creak A., Hall E., Horwich A., Lees R., Khoo V., Huddart R., Parker C., Griffin C., Bidmead M., Warrington J., Dearnaley D. Randomized pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: long-term follow-up // *Br. J. Cancer.* 2013. Vol. 109 (3). P. 651–657. doi: 10.1038/bjc.2013.394.
6. Deamaley D.P., Jovic G., Syndikus I., Khoo V., Cowan R.A., Graham J.D., Aird E.G., Bottomley D., Huddart R.A., Jose C.C., Matthews J.H.L., Milner J.L., Murphy C., Russell J.M., Scrase C.D., Parmar M.K.B., Sydes M.R. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15 (4). P. 464–473. doi: 10.1016/S1473-2045(14)70040-3.
7. Fuentes-Raspall R., Inoriza J.M., Rosello-Serrano A., Amon-Sanz C., Garcia-Martin P., Oliu-Isern G. Late rectal and bladder toxicity following radiation therapy for prostate cancer: Predictive factors and treatment results // *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2013. Vol. 18 (5). P. 298–303. doi: 10.1016/j.rpor.2013.05.006.
8. Heemsbergen W.D., Al-Mamgani A., Slot A., Diehlwart M.F., Lebesque J.V. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival // *Radiother. Oncol.* 2014. Vol. 110 (1). P. 104–109. doi: 10.1016/j.radonc.2013.09.026.
9. Horwich A., Hugosson J., Reijke T., Wiegel T., Fizazi K., Kataja V. & Panel Members. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012 // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24 (5). P. 1141–1162. doi: 10.1093/annonc/mds624.
10. Jacobs B.L., Zhang Y., Skolarus T.A., Wei J.T., Montie J.E., Miller D.C., Hollenbeck B.K. Comparative effectiveness of external beam radiation approaches for prostate cancer // *Eur. Urol.* 2014. Vol. 65 (1). P. 162–168. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.055.
11. Kuban D.A., Tucker S.L., Dong L., Starkschall G., Huang E.H., Cheung M.R., Lee A.K., Pollack A. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008. Vol. 70 (1). P. 67–74.
12. Liao S.L., Stadler W.M., Correa D., Weichselbaum R.R., Jani A.B. Dose-escalated radiotherapy for high-risk prostate cancer: outcomes in modern era with short-term androgen deprivation therapy // *Int. J.*

- Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 77 (1). P. 125–130. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.074.
13. Matzinger O., Duclos F., van den Bergh A., Carrie C., Villa S., Kitsios P., Poortmans P., Sundar S., Steen-Banasik E.M., Gulyban A., Collette L., Bolla M. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localized prostate cancer in the EORTC trial 22991 // *Eur. J. Cancer.* 2009. Vol. 45 (16). P. 2825–2834. doi: 10.1016/j.ejca.2009.07.009.
14. Michalski J.M., Bae K., Roach M., Marcoe A.M., Sandler H.M., Ryu J., Parliament M.B., Straube W., Valicenti R.K., Cox J.D. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76 (1). P. 14–22. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.062.
15. Michalski J., Winter K., Roach M., Markoe A., Sandler H.M., Ryu J., Parliament M., Purdy J.A., Valicenti R.K., Cox J.D. Clinical outcome of patients treated with 3D conformal radiation therapy 3D-CRT for prostate cancer on RTOG 9406 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 83 (3). P. 363–370. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.070.
16. Spratt D.E., Pei X., Yamada J., Kollmeier M.A., Cox B., Zelefsky M.J. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 85 (3). P. 686–692. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.023.
17. Sveistrup J., Rosenschold P.M., Deasy J.O., Oh J.H., Pommer T., Petersen P.M., Engelholm S.A. Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance // *Radiat. Oncol.* 2014. Vol. 9. P. 44. doi: 10.1186/1748-717X-9-44.
18. Vora S.A., Wong W.W., Schild S.E., Ezzell G.A., Andrews P.E., Ferrigni R.G., Swanson S.K. Outcome and toxicity for patients treated with intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer // *J. Urol.* 2013. Vol. 190 (2). P. 521–526. doi: 10.1016/j.juro.2013.02.012.
19. Wilcox S.W., Aherne N.J., Benjamin L.C., Wu B., Silva T.C., McLachlan C.S., McKay M.J., Last A.J., Shakespeare T.P. Long-term outcomes from dose-escalated image-guided intensity-modulated radiotherapy with androgen deprivation: encouraging results for intermediate- and high-risk prostate cancer // *Oncotargets Ther.* 2014. Vol. 30 (7). P. 1519–1523. doi:10.2147/OTT.S65238.
20. Wortel R.C., Incrocci L., Pos F.J., Lebesque J.V., Witte M.G., van der Heide U.A., van Herk M., Heemsbergen W.D. Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015. Vol. 91 (4). P. 737–744. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.017.
21. Zelefsky M.J., Levin E.J., Hunt M., Yamada Y., Shipley A.M., Jackson A., Amols H.I. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008. Vol. 70 (4). P. 1124–1129. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.044.
22. Zietman A.L., Bae K., Slater J.D., Shipley W.U., Efsthathiou J.A., Coen J.J., Bush D.A., Lunt M., Spiegel D.Y., Skowronski R., Jabola B.R., Rossi C.J. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09 // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (7). P. 1106–1111. doi: 10.1200/JCO.2009.25.8475.

Поступила 30.12.15
Принята в печать 29.02.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гуменецкая Юлия Васильевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения дистанционной лучевой терапии Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: GumenetskayaYul@yandex.ru. SPIN-код: 2022-7351.

Мардынский Юрий Станиславович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела лучевой терапии Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала «Национальный медицинский

исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: mardynsky@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 3393-8914.

Гулидов Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением дистанционной лучевой терапии Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: iagulidov@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 2492-5581.

Карякин Олег Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: karyakin@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 1486-9379.

Чайков Владимир Сергеевич, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: chaykovvv@mail.ru. SPIN-код: 2612-7198.

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

DOSE-ESCALATED EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY DURING HORMONO-RADIOTHERAPY FOR PROSTATE CANCER

Yu.V. Gumenetskaya, Yu.S. Mardynskiy, I.A. Gulidov,
O.B. Karyakin, V.S. Chaykov

Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyb – branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Radiological Research Center» of the Russian Federation Health Ministry, 4, Korolev Street, 249031-Obninsk, Kaluga region, Russia. E-mail: GumenetskayaYul@yandex.ru

Abstract

Introduction. The introduction of modern technologies of conformal external beam radiotherapy (EBRT) into clinical practice for the treatment of prostate cancer requires proper quality assurance measures as well as a careful analysis of both the efficacy and toxicity data of treatments. **The purpose of this study** was to investigate tolerance and the immediate efficacy of conformal dose-escalated EBRT during hormono-radiotherapy for prostate cancer. **Material and methods.** The study involved 156 prostate cancer patients treated with EBRT. Among them, 30 patients received a total dose of 70 Gy, and in 126 patients the total dose was escalated to 72–76 Gy (median total dose – 74.0 Gy). Fifty-nine patients received intensity modulated radiation therapy. **Results.** The prescribed course of treatment was completed in all the patients with prostate cancer. Acute radiation-induced bladder reactions (RTOG) were observed in 50 (32.1 %) patients, of whom 48 (30.8 %) experienced grade I reactions, and 2 (1.3 %) experienced grade II reactions. Eighteen (11.5 %) patients had radiation-induced rectum reactions, not above grade I. The development of grade II dysuric phenomena necessitated treatment interruption only in two patients. Of 9 (5.8 %) patients who had late bladder complications (RTOG/EORTC), 8 (5.1 %) patients developed grade I complications, and one (0.6 %) patient developed grade II complications. Of 11 (7.1 %) patients who had rectum complications, 8 (5.1 %) patients developed grade I complications, and 3 (1.9 %) patients developed grade II complications. No patients experienced the increase in toxicity of treatment during dose escalation up to a total dose exceeding 70 Gy. During the follow-up period, only one patient developed recurrent disease. **Conclusion.** The results of our study suggest acceptable levels of toxicity following a continuous course of dose-escalated EBRT given in conjunction with hormono-radiotherapy to prostate cancer patients. Further studies are needed to investigate the impact of dose escalation on long-term outcomes as well as the rate and grade of late complications.

Key words: prostate cancer, conformal radiotherapy, dose escalation, hormono-radiotherapy.

REFERENCES

1. *The state of cancer care in Russia in 2014* / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M., 2015. 236 p. [in Russian]
2. Beckendorf V., Guerif S., Le Prise E., Cosset J.M., Bounoux A., Chauvet B., Salem N., Chapet O., Bourdain S., Bachaud J.M., Maingon P., Hannoun-Levi J.M., Malissard L., Simon J.M., Pommier P., Hay M., Dubray B., Lagrange J.L., Luporsi E., Bey P. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 80 (4). P. 1056–1063. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.049.
3. Budaus L., Bolla M., Bossi A., Cozzarini C., Crook J., Widmark A., Wiegel T. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 61. P. 112–127. doi: 10.1016/j.eururo.2011.09.027.
4. Chennupati S.K., Pelizzari C.A., Kunnavakkam R., Liauw S.L. Late toxicity and quality of life after definitive treatment of prostate cancer: redefining optimal rectal sparing constraints for intensity-modulated radiation therapy // *Cancer Med.* 2014. Vol. 3 (4). P. 954–961. doi: 10.1002/cam4.261.
5. Creak A., Hall E., Horwich A., Eeles R., Khoo V., Huddart R., Parker C., Griffin C., Bidmead M., Warrington J., Dearnaley D. Randomized pilot

study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: long-term follow-up // *Br. J. Cancer*. 2013. Vol. 109 (3). P. 651–657. doi: 10.1038/bjc.2013.394.

6. Dearnaley D.P., Jovic G., Syndikus I., Khoo V., Cowan R.A., Graham J.D., Aird E.G., Bottomley D., Huddart R.A., Jose C.C., Matthews J.H.L., Milner J.L., Murphy C., Russell J.M., Scrase C.D., Parmar M.K.B., Sydes M.R. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial // *Lancet Oncol*. 2014. Vol. 15 (4). P. 464–473. doi: 10.1016/S1473-2045(14)70040-3.

7. Fuentes-Raspall R., Inoriza J.M., Rosello-Serrano A., Amon-Sanz C., Garcia-Martin P., Oliu-Isern G. Late rectal and bladder toxicity following radiation therapy for prostate cancer: Predictive factors and treatment results // *Rep. Pract. Oncol. Radiother*. 2013. Vol. 18 (5). P. 298–303. doi: 10.1016/j.rpor.2013.05.006.

8. Heemsbergen W.D., Al-Mamgani A., Slot A., Diehlwart M.F., Lebesque J.V. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival // *Radiother. Oncol*. 2014. Vol. 110 (1). P. 104–109. doi: 10.1016/j.radonc.2013.09.026.

9. Horwich A., Hugosson J., Reijke T., Wiegelt T., Fizazi K., Kataja V. & Panel Members. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012 // *Ann. Oncol*. 2013. Vol. 24 (5). P. 1141–1162. doi: 10.1093/annonc/mds624.

10. Jacobs B.L., Zhang Y., Skolarus T.A., Wei J.T., Montie J.E., Miller D.C., Hollenbeck B.K. Comparative effectiveness of external beam radiation approaches for prostate cancer // *Eur. Urol*. 2014. Vol. 65 (1). P. 162–168. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.055.

11. Kuban D.A., Tucker S.L., Dong L., Starkschall G., Huang E.H., Cheung M.R., Lee A.K., Pollack A. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2008. Vol. 70 (1). P. 67–74.

12. Liauw S.L., Stadler W.M., Correa D., Weichselbaum R.R., Jani A.B. Dose-escalated radiotherapy for high-risk prostate cancer: outcomes in modern era with short-term androgen deprivation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2010. Vol. 77 (1). P. 125–130. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.074.

13. Matzinger O., Duclos F., van den Bergh A., Carrie C., Villa S., Kitsios P., Poortmans P., Sundar S., Steen-Banasik E.M., Gulyban A., Collette L., Bolla M. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localized prostate cancer in the EORTC trial 22991 // *Eur. J. Cancer*. 2009. Vol. 45 (16). P. 2825–2834. doi: 10.1016/j.ejca.2009.07.009.

14. Michalski J.M., Bae K., Roach M., Marcoe A.M., Sandler H.M., Ryu J., Parliament M.B., Straube W., Valicenti R.K., Cox J.D. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from

the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2010. Vol. 76 (1). P. 14–22. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.062.

15. Michalski J., Winter K., Roach M., Markoe A., Sandler H.M., Ryu J., Parliament M., Purdy J.A., Valicenti R.K., Cox J.D. Clinical outcome of patients treated with 3D conformal radiation therapy 3D-CRT for prostate cancer on RTOG 9406 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2012. Vol. 83 (3). P. 363–370. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.070.

16. Spratt D.E., Pei X., Yamada J., Kollmeier M.A., Cox B., Zelefsky M.J. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2013. Vol. 85 (3). P. 686–692. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.023.

17. Sveistrup J., Rosenschold P.M., Deasy J.O., Oh J.H., Pommer T., Petersen P.M., Engelholm S.A. Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance // *Radiat. Oncol*. 2014. Vol. 9. P. 44. doi: 10.1186/1748-717X-9-44.

18. Vora S.A., Wong W.W., Schild S.E., Ezzell G.A., Andrews P.E., Ferrigni R.G., Swanson S.K. Outcome and toxicity for patients treated with intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer // *J. Urol*. 2013. Vol. 190 (2). P. 521–526. doi: 10.1016/j.juro.2013.02.012.

19. Wilcox S.W., Aherne N.J., Benjamin L.C., Wu B., Silva T.C., McLachlan C.S., McKay M.J., Last A.J., Shakespeare T.P. Long-term outcomes from dose-escalated image-guided intensity-modulated radiotherapy with androgen deprivation: encouraging results for intermediate- and high-risk prostate cancer // *Onco. Targets Ther*. 2014. Vol. 30 (7). P. 1519–1523. doi: 10.2147/OTT.S65238.

20. Wortel R.C., Incrocci L., Pos F.J., Lebesque J.V., Witte M.G., van der Heide U.A., van Herk M., Heemsbergen W.D. Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2015. Vol. 91 (4). P. 737–744. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.017.

21. Zelefsky M.J., Levin E.J., Hunt M., Yamada Y., Shippey A.M., Jackson A., Amols H.I. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2008. Vol. 70 (4). P. 1124–1129. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.044.

22. Zietman A.L., Bae K., Slater J.D., Shippey W.U., Efsthathiou J.A., Coen J.J., Bush D.A., Lunt M., Spiegel D.Y., Skowronski R., Jabola B.R., Rossi C.J. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09 // *J. Clin. Oncol*. 2010. Vol. 28 (7). P. 1106–1111. doi: 10.1200/JCO.2009.25.8475.

Received 16.12.15

Accepted 29.02.16

ABOUT THE AUTHORS

Gumenetskaya Yulia V., MD, DSc, Leading Researcher, 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: GumenetskayaYul@yandex.ru. SPIN-code: 2022-7351.

Mardynskiy Yuri S., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Branch of Radiation Therapy 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: mardynsky@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 3393-8914.

Gulidov Igor A., MD, DSc, 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.

Karyakin Oleg B., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Radiotherapy and Surgery for Diseases of the лучевого и хирургического лечения urological diseases with a group of prostate cancer brachytherapy A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: karyakin@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 1486-9379.

Chaykov Vladimir S., Researcher, Department of Radiotherapy and Surgery for Diseases of the лучевого и хирургического лечения urological diseases with a group of prostate cancer brachytherapy A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: chaykovvv@mail.ru. SPIN-code: 2612-7198.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

КОМПЛЕКСНАЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАННИХ РЕЦИДИВОВ У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ РАКА ЛЕГКОГО

О.В. Черемисина, М.В. Былин, О.В. Панкова, И.Г. Фролова

Томский НИИ онкологии, г. Томск

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru

Аннотация

Цель исследования – оценка эффективности комплексного послеоперационного мониторинга состояния культи оперированного бронха у больных раком легкого. **Материал и методы.** У 44 больных, оперированных по поводу рака легкого III стадии, в сроки через 3, 6, 9 и 12 мес после лечения проводилось комплексное эндоскопическое исследование бронхиального дерева на видеоэндоскопических комплексах EVIS EXERA II и LUCERA с последовательным использованием режима белого света, аутофлуоресценции и режима узкого спектра. Результаты эндоскопии сопоставляли с данными морфологического исследования. **Результаты.** В 3 (6,8 %) случаях на различных этапах послеоперационного мониторинга были обнаружены рентгеногегативные рецидивы опухоли, в 1 (2,3 %) – ранняя метастатическая опухоль трахеи. Основными эндоскопическими симптомами ранних местных рецидивов в культе оперированного бронха являются выраженное сиреневое свечение, выявляемое в режиме AFI, и различная деформация сосудистого рисунка слизистой оболочки. Своевременная диагностика рецидивного процесса позволяет провести специальное лечение

Ключевые слова: рецидивы рака легкого в культе бронха, видеобронхоскопия в режиме AFI, видеобронхоскопия в режиме NBI.

На протяжении последних десятилетий рак легкого остается самой распространенной патологией в структуре онкологической заболеваемости в большинстве развитых стран мира [2, 3, 8]. Изучение причин смерти больных раком легкого после радикальных хирургических операций выявило, что практически у каждого четвертого из них наблюдалось развитие местного рецидива в культе резецированного бронха, что является непосредственной причиной дальнейшего прогрессирования заболевания и неблагоприятного исхода [5, 7, 10, 12].

Ранняя диагностика рецидивного процесса вызывает определенные трудности, в большинстве случаев он не имеет клинической симптоматики и на начальном периоде своего развития, в силу малых размеров, не доступен для выявления при компьютерной томографии. В этой ситуации большей информативностью обладает видеоэндоскопическое исследование, но при ранних рецидивах рутинный осмотр в белом свете (WLI) также дает высокий уровень диагностических ошибок [6]. Информативность видеобронхоскопии (ВБС) значительно возрастает при использовании дополнительных уточняющих методик – аутофлуоресцентной диагностики (AFI), осмотра в узком спектре (NBI) [1, 4, 9, 11]. Однако эндоскопическая семиотика и диагностическая эффективность этих

методик при мониторинге культи бронха у больных, оперированных по поводу рака легкого, до конца не определены.

Цель исследования – оценка эффективности комплексного послеоперационного мониторинга состояния культи оперированного бронха у больных раком легкого.

Материал и методы

В исследование включены 44 пациента, получившие хирургическое лечение по поводу немелкоклеточного рака легкого III стадии, из них было 38 (86,4 %) мужчин и 6 (15,6 %) женщин. Средний возраст пациентов составил 57,6 года (30–72 года). Центральный рак легкого наблюдался у 20 (45,5 %), периферический рак – у 24 (55,5 %) пациентов. Пульмонэктомия была выполнена в 12 (27,3 %) случаях, лобэктомия – в 30 (68,2 %), лобэктомия с клиновидной резекцией главного бронха – в 2 (4,5 %) наблюдениях. Плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки был диагностирован у 25 (56,8 %) пациентов, аденокарцинома – у 11 (25,0 %), нейроэндокринная опухоль – у 2 (4,5 %), мелкоклеточная карцинома – у 3 (6,8 %), карциноид – у 2 (4,5 %), бронхоальвеолярный рак – у 1 (2,3 %) больного. По стадиям пациенты распределились следующим образом: стадия IIIA ($T_2N_2M_0$, $T_3N_{1-2}M_0$) – 39 (88,6 %), стадия IIIB ($T_4N_1M_0$) – 5 (11,4 %). До

Таблица 1

Выраженность патологического (сиреневого) свечения слизистой оболочки бронхов при бронхоскопии в режиме AFI при контрольном обследовании больных через 3 мес после лечения (n=44)

Эндоскопический диагноз	Слабое	Умеренное	Сильное
Норма (n=28)	28 (3,8 %)	-	-
Гиперплазия (n=10)	4 (9,1 %)	6 (13,6 %)	-
Воспаление (n=6)	3 (6,8 %)	3 (6,8%)	-
Рецидив опухоли (n=0)	-	-	-

Таблица 2

Характер изменений сосудистого рисунка слизистой оболочки бронхов при бронхоскопии в режиме NBI при контрольном обследовании больных через 3 мес после лечения (n=44)

Эндоскопический диагноз	Структурный упорядоченный сосудистый рисунок	Короткие утолщенные сосуды	Петлистый сосудистый рисунок	Сосудистый рисунок в виде звездочки	Вытянутые деформированные сосуды
Норма (n=28)	28 (3,8 %)	-	-	-	-
Гиперплазия (n=10)	6 (13,6 %)	-	1 (2,3 %)	3 (6,8 %)	-
Воспаление (n=6)	3 (6,8 %)	-	-	3 (6,8 %)	-
Рецидив опухоли (n=0)	-	-	-	-	-

операции по данным комплексного обследования были исключены первично-множественные опухоли в других отделах бронхиального дерева и в паренхиме легких.

Всем пациентам в сроки через 3, 6, 9 и 12 мес после операции выполнялись компьютерная томография и эндоскопическое исследование бронхиального дерева, результаты которых сопоставляли с данными патоморфологического исследования. Эндоскопические исследования проводились с использованием видеобронхоскопов BF-H180 и BF260 фирмы Olympus Medical Systems Corp. (Япония) на видеоэндоскопических комплексах EVIS EXERA II и LUCERA с последовательным использованием режима белого света, аутофлуоресценции и режима узкого спектра. При стандартной ВБС в белом свете проводили осмотр на стороне оперативного вмешательства, с целью оценки состояния культи резецированного бронха и в контрлатеральном легком. В режиме AFI определяли интенсивность свечения в культе бронха и на слизистой оболочке других отделов бронхиального дерева. С помощью режима NBI проводили оценку сосудистого рисунка на поверхности выявленных патологически измененных участков слизистой оболочки культи бронха. Биопсийный материал из культи оперированного бронха, полученный при ВБС, подвергался стандартному гистологическому исследованию.

Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки проводилась на томографе «Somatom Emotion-6» Simens (Германия), толщина среза 1–2,5 мм, pitch-1,5, в условиях болюсного контрастного усиления изображения путем внутривенного введения 100 мл омнипака со скоростью 3 мл/сек.

Для статистического анализа полученных данных применялись стандартные методы медико-биологической статистики с использованием пакета программ «Statistica for Windows» (версия 6.0). Сравнительный анализ проводился с использованием критерия Стьюдента (t). Различия считали достоверными при 5 % уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

По данным компьютерной томографии у всех больных в течение анализируемого периода ни в одном случае не было выявлено признаков рецидива заболевания. При эндоскопическом контроле, на первом этапе послеоперационного мониторинга (через 3 мес после лечения) при ВБС в белом свете признаков опухоли в культе оперированного бронха также не было обнаружено ни у одного больного. Патологические изменения в культе оперированного бронха неопухолевого генеза обнаружены у 16 (36,4 %) больных, в том числе у 6 (13,6 %) – гранулемы, у 4 (9,1 %) – очаги гиперплазии

Таблица 3

Выраженность патологического (сиреневого) свечения слизистой оболочки бронхов при бронхоскопии в режиме AFI при контрольном обследовании больных через 6 мес после лечения (n=44)

Эндоскопический диагноз	Слабое	Умеренное	Сильное
Норма (n=20)	20 (45,5 %)	-	-
Гиперплазия (n=14)	8 (18,2 %)	6 (13,6 %)	-
Воспаление (n=8)	3 (6,8 %)	5 (11,4 %)	-
Рецидив опухоли (n=2)	-	-	2 (4,5 %)

Таблица 4

Характер изменений сосудистого рисунка слизистой оболочки бронхов при бронхоскопии в режиме NBI при контрольном обследовании больных через 6 мес (n=44)

Эндоскопический диагноз	Структурный упорядоченный сосудистый рисунок	Короткие утолщенные сосуды	Петлистый сосудистый рисунок	Сосудистый рисунок в виде звездочки	Вытянутые деформированные сосуды
Норма (n=20)	20 (45,5 %)	-	-	-	-
Гиперплазия (n=14)	8 (18,2 %)	-	1 (2,3 %)	5 (11,4 %)	-
Воспаление (n=8)	4 (9,1 %)	-	-	4 (9,1 %)	-
Рецидив опухоли (n=2)	-	-	1 (2,3 %)	-	1 (2,3 %)

слизистой оболочки, у 6 (13,6 %) пациентов – признаки хронического воспаления. В режиме аутофлуоресценции гранулемы имели умеренное сиреневое свечение, очаги гиперплазии – слабое сиреневое свечение. Воспалительные изменения в культе бронха в 3 (6,8 %) случаях также визуализировались в виде слабого сиреневого свечения, в 3 (6,8 %) – в виде умеренного, что свидетельствует об отсутствии признаков злокачественного процесса в культе бронха (табл. 1). При осмотре участков сиреневого свечения в очагах гиперплазии и в гранулемах в режиме NBI в 6 (13,6 %) случаях отмечен структурный сосудистый рисунок, в 1 (2,3 %) – петлистый сосудистый рисунок, состоящий из удлиненных, недеформированных сосудов, в 3 (6,8 %) – сосудистый рисунок имел вид звездочки (табл. 2). При отсутствии эндоскопических изменений сосудистый рисунок слизистой культы бронха носил структурный упорядоченный характер (табл. 2). Выявленные гранулемы были удалены эндоскопически. При морфологическом исследовании биоптатов из зон сиреневого свечения по данным AFI и измененного сосудистого рисунка по данным NBI было подтверждено заключение комбинированной видеобронхоскопии об отсутствии рецидива заболевания.

Через 6 мес, при контрольном эндоскопическом обследовании в аналогичной диагностической последовательности у 2 (4,5 %) больных диагностирован местный рецидив (табл. 3, 4). При этом у одного пациента, перенесшего лобэктомию, в куль-

те нижнедолевого бронха справа при ВБС выявлено экзофитное образование, которое при исследовании в белом свете было расценено как гранулема. Однако при осмотре с применением методик AFI и NBI диагностировано выраженное сиреневое свечение и короткие утолщенные сосуды в слизистой оболочке культы бронха, что позволило поставить эндоскопический диагноз местного рецидива опухоли и выполнить прицельную биопсию. Морфологически были получены данные за плоскоклеточный рак. У второго пациента, перенесшего верхнюю лобэктомию справа, при осмотре культы оперированного бронха в стандартном режиме патологии не было выявлено. Использование режима AFI зафиксировало в медиальном углу культы бронха умеренное сиреневое свечение, при осмотре в режиме NBI этого участка отмечено выраженное нарушение сосудистого рисунка, в виде утолщенных, извитых, создающих замкнутый петлистый рисунок сосудов. Также был заподозрен местный рецидив и выбраны участки для прицельной биопсии, при морфологическом исследовании полученного материала подтвержден рецидив плоскоклеточного рака. Помимо признаков рецидива рака легкого, в культе оперированного бронха, в 14 (31,8 %) случаях были диагностированы гранулемы и участки гиперплазии слизистой, в 8 (18,2 %) наблюдениях – явления воспалительного процесса. При осмотре в режиме AFI эти изменения чаще всего имели вид слабого сиреневого свечения – в 8 (18,2 %) и 5 (11,4 %) наблюдениях соответственно (табл. 3).

Таблица 5

Выраженность патологического (сиреневого) свечения слизистой оболочки бронхов при бронхоскопии в режиме AFI при контрольном обследовании больных через 9 мес после лечения (n=40)

Эндоскопический диагноз	Слабое	Умеренное	Сильное
Норма (n=15)	15 (34,1 %)	-	-
Гиперплазия (n=16)	6 (13,6 %)	10 (22,7 %)	-
Воспаление (n=9)	4 (9,1 %)	5 (11,4 %)	-
Рецидив опухоли (n=0)	-	-	-

Таблица 6

Характер изменений сосудистого рисунка слизистой оболочки бронхов при бронхоскопии в режиме NBI при контрольном обследовании больных через 9 мес (n=40)

Эндоскопический диагноз	Структурный упорядоченный сосудистый рисунок	Короткие утолщенные сосуды	Петлистый сосудистый рисунок	Сосудистый рисунок в виде звездочки	Вытянутые деформированные сосуды
Норма (n=15)	15 (34,1 %)	-	-	-	-
Гиперплазия (n=16)	10 (22,7 %)	-	2 (4,5 %)	4 (9,1 %)	-
Воспаление (n=9)	6 (13,6 %)	-	-	3 (6,8 %)	-
Рецидив опухоли (n=0)	-	-	-	-	-

Таблица 7

Выраженность патологического (сиреневого) свечения слизистой оболочки бронхов при бронхоскопии в режиме AFI при контрольном обследовании больных через 12 мес после лечения (n=38)

Эндоскопический диагноз	Слабое	Умеренное	Сильное
Норма (n=16)	16 (36,4 %)	-	-
Гиперплазия (n=14)	6 (13,6 %)	8 (18,2 %)	-
Воспаление (n=6)	3 (6,8 %)	3 (6,8 %)	-
Рецидив опухоли (n=2)	-	-	2 (4,5 %)

Таблица 8

Характер изменений сосудистого рисунка слизистой оболочки бронхов при бронхоскопии в режиме NBI при контрольном обследовании больных через 12 мес (n=38)

Эндоскопический диагноз	Структурный упорядоченный сосудистый рисунок	Короткие утолщенные сосуды	Петлистый сосудистый рисунок	Сосудистый рисунок в виде звездочки	Вытянутые деформированные сосуды
Норма (n=16)	16 (36,4 %)	-	-	-	-
Гиперплазия (n=14)	12 (27,3 %)	-	2 (4,5 %)	-	-
Воспаление (n=6)	4 (9,1 %)	-	-	2 (4,5 %)	-
Рецидив опухоли (n=2)	-	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)	-	-

При осмотре этих участков в режиме NBI (табл. 4) в большинстве случаев были отмечены следующие признаки: сосудистый рисунок структурен и упорядочен ($n=12$, 27,3 %) или имел рисунок в виде сосудистой звездочки ($n=9$, 20,5 %).

При третьем эндоскопическом контроле, через 9 мес после завершения лечения 2 (4,5 %) пациента с реализовавшимися рецидивами заболевания были исключены из протокола обследования, 2 (4,5 %) больных не явились на обследование в установленные сроки мониторинга, обследованию подверглись 40 больных (табл. 5, 6). При проведении комбинированной бронхоскопии ни в одном случае участков неоплазии в культе оперированного бронха выявлено не было. По данным видеобронхоскопии в белом свете диагностировано 10 (22,7 %) гранулем, 6 (13,6 %) очагов гиперплазии слизистой оболочки и 9 (20,5 %) участков воспаления. Использование режима AFI и NBI во всех случаях подтвердило доброкачественный характер выявленных изменений. Результаты эндоскопического исследования бронхиального дерева с использованием высокотехнологичных уточняющих методик совпали с результатами, морфологического исследования биопсийного материала.

При обследовании через год (4-я контрольная точка) из 38 обследованных пациентов (табл. 7, 8) в 1 (2,3 %) случае эндоскопически был выявлен рецидив в культе нижнедолевого бронха слева, в 1 (2,3 %) – метакронная опухоль средней трети трахеи. В обоих наблюдениях стандартная видеобронхоскопия в режиме WLI не позволила обнаружить наличие опухолевого процесса. Участки злокачественного роста были диагностированы с помощью уточняющих эндоскопических технологий (аутофлуоресценция и методика узкого спектра) с прицельной биопсией из зоны интереса. При

аутофлуоресценции в новообразованных очагах злокачественного роста наблюдались участки выраженного сиреневого свечения, которые в режиме NBI в культе нижнедолевого бронха выглядели как короткие утолщенные деформированные сосуды, в опухоли трахеи наблюдался петлистый сосудистый рисунок из вытянутых деформированных сосудов. При морфологическом исследовании материала, взятого из данных участков, был подтвержден плоскоклеточный рак.

На завершающем этапе послеоперационного мониторинга в 16 (36,4 %) случаях при стандартной видеобронхоскопии не было выявлено патологических изменений в культе резецированного бронха. В 14 (31,8 %) наблюдениях отмечено наличие гранулемы и/или очагов гиперплазии, в 6 (13,6 %) случаях – участков воспалительного характера. Результаты обследования в режимах AFI и NBI представлены в табл. 7, 8.

Таким образом, использование высокотехнологичных эндоскопических методик (аутофлуоресценция и методика узкого спектра) при контрольном обследовании у больных, оперированных по поводу рака легкого III стадии, позволило выявить ранние местные рецидивы, недоступные для других диагностических методов визуализации. В 3 (6,8 %) случаях на различных этапах послеоперационного мониторинга были обнаружены рентгенонегативные рецидивы опухоли, в 1 (2,3 %) – ранняя метакронная опухоль трахеи. Основными эндоскопическими симптомами ранних местных рецидивов в культе оперированного бронха являются выраженное сиреневое свечение, выявляемое в режиме AFI, и различная деформация сосудистого рисунка слизистой оболочки. Своевременная диагностика рецидивного процесса позволила провести этим пациентам специальное лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барчук А.А., Арсеньев А.И., Левченко Е.В., Барчук А.С., Щербаков А.М., Мацко Д.Е., Желбунова Е.А., Нефёдов А.О., Канаев С.В., Тарков С.А., Аристидов Н.Ю., Гагуа К.Э. Аутофлуоресцентная бронхоскопия и спектрометрия в диагностике центрального рака легкого // Вопросы онкологии. 2011. Т. 57, № 4. С. 448–453.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 23, № 3 (85). Прил. 1.
3. Злокачественные новообразования в России в 2014 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016, 250 с.
4. Соколов В.В., Телегина Л.В., Якубовская Р.И., Кармакова Т.А., Франк Г.А., Волченко Н.Н. Роль флюоресцентных методов исследования при комплексной бронхологической диагностике скрытых форм раннего центрального рака легкого // Biomedical Photonics. 2013. № 3. С. 62–63.
5. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого: руководство, атлас. М., 2009. 655 с.
6. Bauer T.L., Berkheim D.B. Bronchoscopy: Diagnostic and Therapeutic for Non-Small Cell Lung Cancer // Surg. Oncol. Clin. N Am. 2016. Vol. 25 (3). P. 481–491. doi: 10.1016/j.soc.2016.02.009.
7. Imai H., Murakami H., Yoshino R., Mori K., Sumita K., Ono A., Akamatsu H., Taira T., Kenmotsu H., Harada H., Naito T., Kaira K., Tomizawa Y., Ohde Y., Matsuura M., Endo M., Saito R., Nakajima T., Takahashi T. Comparison of the efficacy of radiotherapy between postoperative mediastinal lymph node recurrence and stage III disease in non-small cell lung cancer patients // J. BUON. 2016. Vol. 21 (2). P. 333–340.
8. International Agency for Research on Cancer (2013) GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 (<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>)
9. Liu Z., Zhang Y., Li Y.P., Ma J., Shi F., Zhao D.F., Li J.M., Zhang Y.Z. Clinical relevance of using autofluorescence bronchoscopy and white light bronchoscopy in different types of airway lesions // J. Cancer Res. Ther. 2016 Vol. 12 (1). P. 69–72. doi: 10.4103/0973-1482.147731.
10. Stojiljkovic D., Santrac N., Goran M., Stojiljkovic T., Miletic N., Gavrilovic D., Spurnic I., Jevric M., Jokic S., Markovic I. Factors related to local recurrence of non small cell lung cancer and its operability // J. BUON. 2016. Vol. 21 (1). P. 221–226.
11. van der Heijden E.H., Hoefsloot W., van Hees H.W., Schuurbijs O.C. High definition bronchoscopy: a randomized exploratory study of diagnostic value compared to standard white light bronchoscopy and autofluorescence bronchoscopy // Respir. Res. 2015. Vol. 16. P. 33. doi: 10.1186/s12931-015-0193-7.
12. Wu C.Y., Fu J.Y., Wu C.F., Hsieh M.J., Liu Y.H., Wu Y.C., Yang C.T., Tsai Y.H. Survival Prediction Model Using Clinico-Pathologic Characteristics for Non-small Cell Lung Cancer Patients After Curative Resection // Medicine (Baltimore). 2015. Vol. 94 (45). e2013. doi: 10.1097/MD.0000000000002013.

Поступила 1.12.15

Принята в печать 29.02.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Панкова Ольга Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: pankovaov1903@yandex.ru. SPIN-код: 3355-7118.

Былин Максим Владимирович, заочный аспирант эндоскопического отделения, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: bylin.maxim@gmail.com

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: 9800-9777.

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

ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF EARLY RECURRENCE IN PATIENTS UNDERGOING SURGERY FOR LUNG CANCER

O.V. Cheremisina, M.V. Bylin, O.V. Pankova, I.G. Frolova

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk

5, Kooperativny per., 634009-Tomsk, Russia, e-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru

Abstract

The purpose of the study: to evaluate the effectiveness of postoperative management of the bronchial stump in lung cancer patients. **Material and methods.** Forty-four patients with stage III lung cancer underwent endoscopic examination of the bronchial tree 3, 6, 9 and 12 months after surgery. The EVIS EXERAII and LUCERA videoendoscopic complexes with consistent use of white light mode, autofluorescence and narrow-spectrum mode were used. Endoscopic results were compared with morphological findings. **Results.** X-ray of the chest was negative for tumor recurrence in 3 (6.8 %) cases and early metachronous tumor of the trachea was revealed in 1 (2.3 %) case. The main endoscopic symptoms of early local recurrence in the bronchial stump were the marked lilac glow identified in the AFI mode and the mucosal vascular pattern deformation. Timely diagnosis of recurrence allows a special treatment to be performed.

Key words: lung cancer recurrence in the bronchial stump, AFI and NBI videobronchoscopy.

REFERENCES

1. Bartchuk A.A., Arsenyev A.I., Levchenko Ye.V., Bartchuk A.S., Sherbakov A.M., Matsko D.Ye., Zhelbunova Ye.A., Nefedov A.O., Kanayev S.V., Tarkov S.A., Aristidov N.Yu., Gagua K.E. Use of autofluorescence bronchoscopy and spectrometry in diagnosis of central lung cancer // *Voprosy onkologii*. 2011. Vol. 57 (4). P. 448–453. [in Russian]
2. Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics malignancies in Russia and the CIS in 2009 // *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN*. 2010. Vol. 23, № 3 (85). Suppl. 1. [in Russian]
3. *Malignant neoplasms in Russia in 2014* / Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 250 p. [in Russian]
4. Sokolov V.V., Telegina L.V., Jakubovskaja R.I., Karmakova T.A., Frank G.A., Volchenko N.N. Role of methods fluorescence bronchoscopy for complex diagnostics of the concealed forms of early central lung cancer // *Biomedical Photonics*. 2013. № 3. P. 62–63. [in Russian]
5. Trahtenberg A.H., Chissov V.I. Lung cancer: guide, atlas. M., 2009. 655 p. [in Russian]
6. Bauer T.L., Berkheim D.B. Bronchoscopy: Diagnostic and Therapeutic for Non-Small Cell Lung Cancer // *Surg. Oncol. Clin. N Am*. 2016. Vol. 25 (3). P. 481–491. doi: 10.1016/j.soc.2016.02.009.
7. Imai H., Murakami H., Yoshino R., Mori K., Sumita K., Ono A., Akamatsu H., Taira T., Kenmotsu H., Harada H., Naito T., Kaira K., Tomizawa Y., Ohde Y., Matsuura M., Endo M., Saito R., Nakajima T., Takahashi T. Comparison of the efficacy of radiotherapy between postoperative mediastinal lymph node recurrence and stage III disease in non-small cell lung cancer patients // *J. BUON*. 2016. Vol. 21 (2). P. 333–340.
8. International Agency for Research on Cancer (2013) GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 (<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>)
9. Liu Z., Zhang Y., Li Y.P., Ma J., Shi F., Zhao D.F., Li J.M., Zhang Y.Z. Clinical relevance of using autofluorescence bronchoscopy and white light bronchoscopy in different types of airway lesions // *J. Cancer Res. Ther.* 2016 Vol. 12 (1). P. 69–72. doi: 10.4103/0973-1482.147731.
10. Stojiljkovic D., Santrac N., Goran M., Stojiljkovic T., Miletic N., Gavrilovic D., Spurnic I., Jevric M., Jokic S., Markovic I. Factors related to local recurrence of non small cell lung cancer and its operability // *J. BUON*. 2016. Vol. 21 (1). P. 221–226.
11. van der Heijden E.H., Hoefsloot W., van Hees H.W., Schuurbijs O.C. High definition bronchoscopy: a randomized exploratory study of diagnostic value compared to standard white light bronchoscopy and autofluorescence bronchoscopy // *Respir. Res.* 2015. Vol. 16. P. 33. doi: 10.1186/s12931-015-0193-7.
12. Wu C.Y., Fu J.Y., Wu C.F., Hsieh M.J., Liu Y.H., Wu Y.C., Yang C.T., Tsai Y.H. Survival Prediction Model Using Clinico-Pathologic Characteristics for Non-small Cell Lung Cancer Patients After Curative Resection // *Medicine (Baltimore)*. 2015. Vol. 94 (45). e2013. doi: 10.1097/MD.0000000000002013.

Received 1.12.15
Accepted 29.02.16

ABOUT THE AUTHORS

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

Pankova Olga V., PhD, Senior Researcher, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: pankovaov1903@yandex.ru. SPIN-code: 3355-7118.

Bylin Maxim V., Postgraduate of Endoscopy Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: bylin.maxim@gmail.com

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.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

РОЛЬ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ИЛИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

В.А. Солодкий¹, С.М. Милюков², Н.В. Харченко², Т.Р. Измайлов¹

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва¹

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», г. Москва²

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, e-mail: docsemi@yandex.ru¹

Цель исследования – анализ и выявление наиболее значимых прогностических факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость при лечении больных с глиомами головного мозга низкой степени злокачественности. **Материал и методы.** В исследование включены 107 пациентов с морфологически верифицированной астроцитомой (53,3 %), олигодендроглиомой (13,1 %) и олигоастроцитомой (33,6 %) WHO Grade II головного мозга. **Результаты.** Возраст ≥ 40 лет, диффузная астроцитома, размер опухоли ≥ 6 см, смещение срединных структур головного мозга, умеренный или выраженный неврологический дефицит являются неблагоприятными факторами прогноза. Объем хирургического вмешательства, дебют опухолевого заболевания значимо не влияют на результат лечения. Наиболее высокие показатели БРВ отмечены для стадии T₁, наиболее низкие – для стадии T₃. **Заключение.** Необходимо учитывать значимые прогностические факторы при планировании адъювантного лечения супратенториальных инфильтративных глиом головного мозга низкой степени злокачественности.

Ключевые слова: глиомы низкой степени злокачественности, прогностические факторы, стадия T, псевдоинсультное течение, безрецидивная выживаемость.

По данным литературы, за период 2003–2013 гг. опухоли центральной нервной системы (шифр по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – C71, C72) находятся на 1-м месте по среднегодовым темпам прироста заболеваемости в Российской Федерации [3]. При этом необходимо отметить, что в приведенной статистической информации отсутствуют данные по гистологии выявленных новообразований центральной нервной системы (ЦНС). Это обстоятельство затрудняет формирование целостной картины по структуре заболеваемости опухолями ЦНС в России в зависимости от гистологического диагноза. В научной литературе можно найти такие данные, но, как правило, они отражают ситуацию в отдельных субъектах Российской Федерации. Так, согласно популяционному когортному исследованию по эпидемиологии опухолей центральной нервной системы, проведенному в 2000–2011 гг. на территории Архангельской области, наиболее часто выявляемой опухолью головного мозга была глиобластома (34,7 %), затем диффузная астроцитома

(31,1 %), олигодендроглиома (5,6 %) и анапластическая астроцитома (5,6 %) [2].

Согласно современным стандартам лечения супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности WHO Grade II (ГНСЗ), на 1-м этапе выполняется хирургическое вмешательство с целью максимально возможной резекции опухоли. Если это невозможно выполнить или пациент, даже при полном удалении опухоли, относится к неблагоприятной группе прогноза, показано дальнейшее лечение (радиотерапия и/или химиотерапия), которое должно способствовать предупреждению рецидива, анапластической трансформации опухоли и улучшению показателей общей выживаемости [1, 6, 12, 14].

Одно из проспективных рандомизированных исследований EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) 22844/22845, результаты которого были опубликованы в 2002 г., выявило ряд прогностических факторов (возраст, гистология, размер опухоли, наличие смещения срединных структур головного мозга, уровень не-

врологического дефицита), которые в настоящее время должны учитываться при лечении ГНСЗ. В этом исследовании для выявления наиболее значимых прогностических факторов оценивался показатель кумулятивной общей болезнью-специфической выживаемости (ОВ), в то время как анализ выживаемости по показателю кумулятивной безрецидивной болезнью-специфической выживаемости (БРВ) не проводился [13]. В ряде исследовательских работ продолжается изучение влияния различных прогностических факторов (ПФ) на ОВ и БРВ, а также на время наступления перерождения опухоли – анапластической трансформации ГНСЗ [5, 8–11].

Цель исследования – поиск наиболее значимых прогностических факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость при комбинированном лечении больных с глиомами низкой степени злокачественности.

Материал и методы

В ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ (РНЦРР) с 2000 по 2014 г. проведено лечение 107 больных ГНСЗ. Во всех случаях диагноз был морфологически подтвержден. При этом у 57 пациентов (53,3 %) была верифицирована диффузная астроцитома (ДА), у 14 (13,1 %) – олигоастроцитома (ОА), у 36 (33,6 %) – олигодендроглиома (ОД) головного мозга. Из них 52 (48,6 %) женщины и 55 (51,4 %) мужчин. Средний возраст $-38,5 \pm 11,96$ года.

На первом этапе специального лечения всем больным выполнялось хирургическое вмешательство, в том числе тотальная резекция (ТР) опухоли – 28 (26,2 %), субтотальная резекция (СР) – 41 (38,3 %), стереотаксическая биопсия (СТБ) с целью верификации диагноза – 38 (35,5 %) пациентам. В последующем на 2-м или 3-м этапе лечения 53 (49,5 %) пациентам проводилась дистанционная радиотерапия с разовой очаговой дозой – 1,8; 2; 2–3 и 3 Гр (облучение проводилось ежедневно в течение 5 дней, 1 фракция в день), при этом суммарная очаговая доза составила 45–64 Гр. Расчет эквивалентной СОД проводился по таблицам сопряженности модели ВДФ (время – доза – фракционирование) для режима стандартного фракционирования РОД

2 Гр с ритмом облучения 5 дней в неделю [4, 7]. В объем облучения были включены ложе опухоли, остаточная опухоль или первичная опухоль, а также зона возможного субклинического распространения (выполнялся отступ 1–2 см от ложа удаленной опухоли или солидного компонента опухоли с учетом отека ткани головного мозга, определяемого по данным МРТ в режиме FLAIR). Системная цикловая химиотерапия проводилась 35 (32,7 %) пациентам с ГНСЗ, чаще всего использовалась схема РСВ (Прокарбазин + Ломустин + Винкрестин).

В информационной аналитико-статистической базе РНЦРР интегрировано более 200 различных параметрических и непараметрических факторов на каждого пациента, включенного в исследование. При расчете БРВ применялся математический метод Каплан – Майера с использованием статистического критерия Log Rank (Mantel-Cox). Вычисление непосредственных результатов выполнялось с помощью специализированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics 20.0.

Результаты и обсуждение

В данном ретроспективном исследовании проведен анализ влияния различных ПФ на показатели БРВ. Оценивались следующие прогностические факторы: возраст, гистология, дебют опухолевого заболевания, размеры опухоли, смещение срединных структур головного мозга (ГМ), уровень неврологического дефицита до начала специального лечения, а также объем хирургического вмешательства.

Безрецидивная выживаемость у пациентов с ГНСЗ в зависимости от гистотипа опухоли. По данным морфологического исследования больные были выделены на 2 группы: пациенты с ДА (без олигодендроглиального компонента); пациенты с ОД и ОА (сочетание астроцитарного и олигодендроглиального компонентов). При этом 2- и 5-летние показатели БРВ, медиана БРВ в группе больных с ДА были статистически значимо ниже, чем у пациентов с ОД и ОА (табл. 1).

Безрецидивная выживаемость у пациентов с ГНСЗ в зависимости от возраста. Возраст у пациентов определялся на момент морфологической верификации диагноза. При этом у больных

Таблица 1

Показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от гистотипа опухоли

Гистотип опухоли	2-летняя БРВ	5-летняя БРВ	Медиана БРВ (95 % CI)	p
Астроцитома (n=57)	65 %	29 %	2,86 года (2,28–2,43)	0,035
Олигоастроцитома + олигодендроглиома (n=50)	76 %	40 %	3,70 года (2,47–4,94)	

Таблица 2

Показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от возраста больных

Возраст больных	2-летняя БРВ	5-летняя БРВ	Медиана БРВ (95 % CI)	p
<40 лет (n=64)	77 %	41 %	4,32 года (3,34–5,29)	0,003
≥40 лет (n=43)	60 %	25 %	2,43 года (1,90–2,96)	

Таблица 3

Показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от размеров опухоли

Размер опухоли	2-летняя БРВ	5-летняя БРВ	Медиана БРВ (95 % CI)	p
<6 см (n=59)	86 %	43 %	4,46 года (2,93–5,99)	0,022
≥6 см (n=48)	50 %	24 %	2,09 года (1,34–2,85)	

Таблица 4

Показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от смещения срединных структур ГМ

Смещение срединных структур ГМ	2-летняя БРВ	5-летняя БРВ	Медиана БРВ (95 % CI)	p
Нет смещения (n=80)	79 %	42 %	4,24 года (3,36–5,11)	0,000
Есть смещение (n=27)	44 %	12 %	1,66 года (1,01–2,30)	

Таблица 5

Показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от критерия T

Стадия процесса	2-летняя БРВ	5-летняя БРВ	Медиана БРВ (95 % CI)	p
T ₁ (n=52)	87 %	46 %	4,59 года (3,54–5,64)	0,000
T ₂ (n=28)	64 %	36 %	3,62 года (2,00–5,24)	
T ₃ (n=27)	44 %	12 %	1,66 года (1,01–2,30)	

Таблица 6

Показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от формы дебюта заболевания

Дебют опухолевого процесса	2-летняя БРВ	5-летняя БРВ	Медиана БРВ (95 % CI)	p
Постепенное развитие симптомов (n=97)	72 %	36 %	3,41 года (2,46–4,37)	0,055
Псевдоинсультное течение (n=10)	50 %	0 %	1,29 года (0,00–4,13)	

младше 40 лет отмечались более высокие показатели БРВ, чем у пациентов, достигших 40 лет и старше. Полученные различия были статистически значимыми (табл. 2).

Безрецидивная выживаемость у пациентов с ГНСЗ в зависимости от максимального линейного размера опухоли. Размеры опухоли оценивались до оперативного вмешательства по данным МРТ в режиме T1- и T1-с контрастированием. Показатели БРВ у пациентов с опухолями, максимальные линейные размеры которых составили 6 см и более, были значимо ниже по сравнению с группой больных, у которых была выявлена опухоль размером менее 6 см (табл. 3).

Безрецидивная выживаемость у пациентов с ГНСЗ в зависимости от смещения срединных структур через среднюю линию больших полушарий ГМ. Наличие смещения срединных структур ГМ оценивалось по данным МРТ (режимы T1, T1 с контрастированием, T2, FLAIR), которая выполнялась до хирургического лечения. Показатели БРВ оказались значимо хуже в группе пациентов, у которых по данным МРТ было выявлено смещение срединных структур ГМ (табл. 4).

Безрецидивная выживаемость у пациентов с ГНСЗ в зависимости от стадии опухоли (критерий T). По данным обследования до начала лечения (режимы T1, T1 с контрастированием, T2, FLAIR) к стадии T₁ относили новообразования размерами

менее 6 см; к стадии T₂ – 6 см и более; к стадии T₃ – опухоли, при которых выявлено смещение срединных структур ГМ независимо от размера первичного очага. Показатели 5-летней БРВ в группе пациентов со стадией T₁ были в 1,3 раза выше аналогичных показателей у больных с T₂ и в 3,8 раза выше, чем у больных с T₃, различия между группами статистически значимые (табл. 5).

Безрецидивная выживаемость у пациентов с ГНСЗ в зависимости от дебюта опухолевого процесса. В ряде случаев был отмечен острый дебют заболевания, при котором пациентов госпитализировали в неврологический стационар с предварительным диагнозом острого нарушения мозгового кровообращения (инсульт). В последующем по данным МРТ инсульт не был подтвержден, а была выявлена внутримозговая первичная глиальная опухоль. Необходимо отметить, что показатели 2-летней БРВ в группе больных с псевдоинсультным течением заболевания были почти в 1,5 раза ниже по сравнению с пациентами с постепенной клинической манифестацией опухолевого процесса. При 5-летнем наблюдении у пациентов с псевдоинсультным дебютом заболевания во всех случаях был зафиксирован рецидив, в то время как в группе больных с постепенным развитием клинической симптоматики 5-летняя безрецидивная выживаемость равнялась 36 %. Статистически значимых различий не выявлено (табл. 6).

Таблица 7

Показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от выраженности неврологического дефицита

Объем неврологического дефицита	2-летняя БРВ	5-летняя БРВ	Медиана БРВ (95 % CI)	p
Минимальные нарушения (n=81)	77 %	41 %	3,92 года (2,67–5,16)	0,055
Умеренные или выраженные нарушения (n=26)	50 %	13 %	1,81 года (0,76–2,86)	

Таблица 8

Показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от объема хирургического вмешательства

Объем операции	2-летняя БРВ	5-летняя БРВ	Медиана БРВ (95 % CI)	p
СТБ + СР (n=79)	66 %	31 %	2,92 года (2,18–3,66)	0,609
Тотальная резекция (n=28)	82 %	43 %	4,59 года (3,21–5,97)	

Безрецидивная выживаемость у пациентов с ГНСЗ в зависимости от выраженности неврологического дефицита. У всех пациентов до начала специального лечения оценивалась выраженность неврологических нарушений. При этом у больных с минимальными нарушениями (функция самообслуживания не была ограничена) показатели БРВ были значимо выше по сравнению с пациентами с умеренными или выраженными проявлениями болезни (ограничение функции самообслуживания) (табл. 7).

Безрецидивная выживаемость у пациентов с ГНСЗ в зависимости от объема хирургического вмешательства. При тотальной резекции опухоли были получены более высокие показатели БРВ – 2- и 5-летняя выживаемость равнялась 82 % и 43 % соответственно, чем при выполнении СТБ + СР, при которых аналогичные показатели составили 66 % и 31 % соответственно. Однако статистически значимых различий между сравниваемыми группами не выявлено (табл. 8).

Заключение

При анализе показателей БРВ результаты исследования подтвердили прогностическую значимость таких факторов, как возраст, гистология, размер опухоли, смещение срединных структур головного мозга, уровень неврологического дефицита. Несмотря на проведение адекватного противоопухолевого лечения, возраст 40 лет и старше, гистологически подтвержденная диффузная астроцитома, максимальный линейный

размер опухоли 6 см и более, наличие смещения срединных структур через среднюю линию полушарий ГМ, неврологические нарушения способствуют более быстрому развитию рецидива. Получены статистически значимые различия по показателям БРВ в зависимости от распространенности первичной опухоли (критерий Т), что позволяет выделить неблагоприятную (стадия Т₃) и благоприятную (стадия Т₁) группы прогноза с определением промежуточной (стадия Т₂) прогностической группы, что может способствовать более дифференцированному подходу при выборе тактики лечения. Такой фактор, как острый дебют опухолевого процесса с развитием клиники инсульта, у пациентов с ГНСЗ не оказывал значимого влияния на исход заболевания. При этом необходимо отметить, что значения «р» при проведении статистического анализа стремились к достоверному уровню, что указывает на целесообразность дальнейшего исследования значимости данного фактора прогноза на большей выборке пациентов. Объем хирургического вмешательства, несмотря на более высокие показатели БРВ при тотальной резекции опухоли, не оказал значимого влияния на сроки развития рецидива. Возможно, что на итоговых результатах анализа значимости это фактора прогноза сказалось наличие различных программ лечения у пациентов, включенных в исследование. Необходима оценка взаимосвязи объема операции и уровня безрецидивной выживаемости на более репрезентативной выборке пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ассоциация нейрохирургов России. Клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы. М., 2013. 41 с. URL: <http://ruans.org/Files/Pdf/Guidelines/tumors.pdf>.
2. Дяченко А.А., Субботина А.В., Измайлов Т.Р., Глухарева Н.А., Красильников А.В., Гржибовский А.М., Вальков М.Ю. Выживаемость больных первичными злокачественными новообразованиями центральной нервной системы в Архангельской области в 2000–2011 гг.: популяционное когортное исследование // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики. 2013. Т. 2, № 13. С. 6. URL: http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v13/papers/dyachenko2_v13.htm.

3. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) // Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 250 с.

4. Измайлов Т.Р., Паньшин Г.А., Милюков С.М., Дяченко П.В. Оценка эффективности лучевой терапии глиом высокой степени злокачественности на основе модели ВДФ (время – доза – фракционирование) // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59, № 5. С. 629–635.

5. Милюков С.М., Паньшин Г.А., Харченко Н.В., Кунда М.А., Запиров Г.М., Измайлов Т.Р. Прогностическое значение некоторых клинических и биологических факторов при комбинированном и комплексном лечении глиом головного мозга низкой степени

злокачественности. // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики. 2015. Т. 15, № 2. С. 3. URL: http://vestnik-rncrr.ru/vestnik/v15/papers/milyukov_v15.htm.

6. Милоков С.М., Харченко Н.В., Кунда М.А., Цаллагова З.С., Запиров Г.М., Моргунов А.А., Измайллов Т.Р. Влияние лучевой терапии на результаты комплексного лечения внутримозговых супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности (Grade II) у взрослых // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2015. № 4. С. 55–61.

7. Милоков С.М., Чибисов С.М., Меладзе З.А. Анализ наиболее значимых параметров и факторов радиотерапии внутримозговых супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6. С. 73. URL: <http://www.science-education.ru/130-23094>.

8. Daniels T.B., Brown P.D., Felten S.J., Wu W., Buckner J.C., Aru-sell R.M., Curran W.J., Abrams R.A., Schiff D., Shaw E.G. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51 // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011. Vol. 81 (1). P. 218–224. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.003.

9. Gorlia T., Wu W., Wang M., Baumert B.G., Mehta M., Buckner J.C., Shaw E., Brown P., Stupp R., Galanis E., Lacombe D., van den Bent M.J. New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials // NeuroOncol. 2013. Vol. 15 (11). P. 1568–1579. doi: 10.1093/neuonc/not117.

10. Jung T.Y., Jung S., Moon J.H., Kim I.Y., Moon K.S., Jang W.Y. Early prognostic factors related to progression and malignant transformation of low-grade gliomas // Clin. Neurol. Neurosurg. 2011. Vol. 113 (9). P. 752–757. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.08.002.

11. Majchrzak K., Kaspera W., Bobek-Billewicz B., Hebda A., Stasik-Pres G., Majchrzak H., Ładziński P. The assessment of prognostic factors in surgical treatment of low-grade gliomas: a prospective study // Clin. Neurol. Neurosurg. 2012. Vol. 114 (8). P. 1135–1144. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.02.054.

12. National Comprehensive Cancer Network Guidelines/ version 1.2015. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.

13. Pignatti F., van den Bent M., Curran D., Debruyne C., Sylvester R., Therasse P., Afra D., Cornu P., Bolla M., Veht C., Karim A.B. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20 (8). P. 2076–2084.

14. Soffietti R., Baumert B.G., Bello L., von Deimling A., Duffau H., Frény M., Grisold W., Grant R., Graus F., Hoang-Xuan K., Klein M., Melin B., Rees J., Siegel T., Smits A., Stupp R., Wick W. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force // Eur. J. Neurol. 2010. Vol. 17 (9). P. 1124–1133. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03151.x.

Поступила 28.12.15
Принята в печать 29.02.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Солодкий Владимир Алексеевич, член-корреспондент РАН, профессор, директор Российского научного центра рентгенодиагностики Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: director@rncrr.ru. SPIN-код: 9556-6556.

Милоков Сергей Михайлович, аспирант кафедры онкологии и рентгенодиагностики медицинского института Российского университета дружбы народов (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: docsemi@yandex.ru. SPIN-код: 2987-9042.

Харченко Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии и рентгенодиагностики медицинского института Российского университета дружбы народов (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: docsemi@yandex.ru. SPIN-код: 1647-8322.

Измайлов Тимур Раисович, кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт отделения дистанционной лучевой терапии Российского научного центра рентгенодиагностики Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: T-izm@mail.ru. SPIN-код: 4799-8640.

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

SIGNIFICANCE OF PROGNOSTIC FACTORS IN THE MULTI-MODALITY TREATMENT OF SUPRATENTORIAL INFILTRATIVE LOW-GRADE GLIOMAS

V.A. Solodkiy¹, S.M. Milyukov², N.V. Kharchenko², T.R. Izmailov¹

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russia, Moscow¹

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow²

6, Miklukho-Maklaya Street, 117198-Moscow, Russia. E-mail: docsemi@yandex.ru¹

Abstract

Background. Objectives: analysis of the most important prognostic factors for progression-free survival (PFS) in patients with low-grade cerebral gliomas (LGG). **Material and methods.** 107 patients with morphologically proven low-grade cerebral gliomas were included into the study. There were 57 (53.3 %) patients with diffuse astrocytoma, 14 (13.1 %) with oligoastrocytoma and 36 (33.6 %) patients with oligodendroglioma. **Results.** Risk factors included age ≥ 40 years, diffuse astrocytoma, tumor size of more than 6 cm, displacement of the midbrain structures and severe or moderate neurological deficit. Acute cerebral circulatory disorder and the extent of surgical excision of the tumor did not effect on the outcome of LGG treatment. The highest rates of PFS were observed in patients with stage T3 disease and the lowest PFS rates in patients with stage III disease. **Conclusion.** Significant risk factors should be considered in planning multi-modality treatment for low grade cerebral gliomas.

Key words: low-grade cerebral gliomas, prognostic factors, tumor stages, acute cerebral circulatory disorder, progression-free survival.

REFERENCES

1. *The Association of Neurosurgeons of Russia. Clinical guidelines for the treatment of primary tumors of the central nervous system.* M., 2013. URL: <http://ruans.org/Files/Pdf/Guidelines/tumors.pdf>. [in Russian]
2. *Dyachenko A.A., Subbotina A.V., Izmailov T.R., Glukhareva N.A., Krasilnikov A.V., Grjibovski A.M., Valkov M.Y.* Survival of patients with primary malignant tumors of the central nervous system in the Arkhangelsk region, Russia, 2000–2011: a population-based cohort study // *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii.* 2013. Vol. 2 (13). URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/dyachenko2_v13.htm. [in Russian]
3. *Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality)* / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2015. 250 p. [in Russian]
4. *Izmailov T.R., Panshin G.A., Milyukov S.M., Datsenko P.V.* Evaluation the effectiveness of radiation therapy high-grade gliomas based on the model of TDF (time – dose – fractionation) // *Voprosy onkologii.* 2013. Vol. 59 (5). P. 629–635. [in Russian]
5. *Milyukov S.M., Panshin G.A., Kharchenko N.V., Kunda M.A., Zapirov G.M., Izmailov T.R.* The multi-modality treatment low-grade cerebral gliomas. Prognostic factors // *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii.* 2015. Vol. 15 (2). URL: http://vestnik-rncrr.ru/vestnik/v15/papers/milyukov_v15.htm. [in Russian]
6. *Milyukov S.M., Kharchenko N.V., Kunda M.A., Tsallagova Z.S., Zapirov G.M., Morgunov A.A., Izmailov T.R.* Radiotherapy as a part of multi-modality treatment of supratentorial infiltrative low-grade cerebral gliomas (grade II) in adults. Long-term results // *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina.* 2015. № 4. P. 55–61. [in Russian]
7. *Milyukov S.M., Chibisov S.M., Meladze S.A.* Analysis of the most relevant parameters and factors of radiotherapy of supratentorial infiltrative intracerebral low-grade gliomas // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015. № 6. URL: <http://www.science-education.ru/130-23094>. [in Russian]
8. *Daniels T.B., Brown P.D., Felten S.J., Wu W., Buckner J.C., Aru-sell R.M., Curran W.J., Abrams R.A., Schiff D., Shaw E.G.* Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 81 (1). P. 218–224. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.003.
9. *Gorlia T., Wu W., Wang M., Baumer B.G., Mehta M., Buckner J.C., Shaw E., Brown P., Stupp R., Galanis E., Lacombe D., van den Bent M.J.* New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials // *NeuroOncol.* 2013. Vol. 15 (11). P. 1568–1579. doi: 10.1093/neuonc/not117.
10. *Jung T.Y., Jung S., Moon J.H., Kim I.Y., Moon K.S., Jang W.Y.* Early prognostic factors related to progression and malignant transformation of low-grade gliomas // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2011. Vol. 113 (9). P. 752–757. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.08.002.
11. *Majchrzak K., Kaspera W., Bobek-Billewicz B., Hebda A., Stasik-Pres G., Majchrzak H., Ładziński P.* The assessment of prognostic factors in surgical treatment of low-grade gliomas: a prospective study // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2012. Vol. 114 (8). P. 1135–1144. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.02.054.
12. *National Comprehensive Cancer Network Guidelines/ version 1.2015.* URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.
13. *Pignatti F., van den Bent M., Curran D., Debruyne C., Sylvester R., Therasse P., Afra D., Cornu P., Bolla M., Vecht C., Karim A.B.* Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20 (8). P. 2076–2084.
14. *Soffietti R., Baumert B.G., Bello L., von Deimling A., Duffau H., Frénay M., Grisold W., Grant R., Graus F., Hoang-Xuan K., Klein M., Melin B., Rees J., Siegel T., Smits A., Stupp R., Wick W.* Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force // *Eur. J. Neurol.* 2010. Vol. 17 (9). P. 1124–1133. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03151.x.

Received 28.12.15

Accepted 29.02.16

ABOUT THE AUTHORS

Solodkiy Vladimir A., MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences Professor, Director of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (Moscow, Russian Federation). E-mail: director@rncrr.ru. SPIN-code: 9556-6556.

Milyukov Sergey M., Postgraduate student, Department of oncology and roentgenoradiology, Medical Institute, Peoples' Friendship University (Moscow, Russian Federation). E-mail: docsemi@yandex.ru. SPIN-code: 2987-9042.

Kharchenko Natalia V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of oncology and roentgenoradiology, Medical Institute, Peoples' Friendship University (Moscow, Russian Federation). E-mail: docsemi@yandex.ru. SPIN-code: 1647-8322.

Izmailov Timur R., MD, PhD, Radiation oncologist, Department of the external beam radiotherapy, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (Moscow, Russian Federation). E-mail: T-izm@mail.ru. SPIN-code: 4799-8640.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ОНКОЛОГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ, ВЫЗВАННЫХ ВЫСОКОРЕЗИСТЕНТНЫМИ (XDR) ШТАММАМИ *A. baumannii*

З.В. Григорьевская, И.Н. Петухова, С.А. Дьякова, Н.В. Дмитриева

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАОН, г. Москва
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: zlatadoc@list.ru

Аннотация

Проблема формирования *MDR* (*multy-drug-resistant*) штаммов *Acinetobacter baumannii* и распространения резистентности в клинике чрезвычайно актуальна для онкологических стационаров. Для грамотной организации мероприятий по прерыванию путей передачи инфекции в стационаре и распространения внутрибольничных патогенов важно определение идентичности циркулирующих штаммов микроорганизмов. Оценка истинных филогенетических отношений изучаемых штаммов возможна с помощью проведения кластерного анализа изолятов с последующим построением и анализом MSP Dendrogram в системе MALDI-TOF BIOTYPER.

Ключевые слова: *Acinetobacter baumannii*, *multy-drug-resistant*, пути передачи инфекции, внутрибольничные патогены, идентичность штаммов, MSP Dendrogram, MALDI-TOF BIOTYPER.

Проблема формирования устойчивых штаммов микроорганизмов, в частности *MDR* (*multy-drug-resistant*) штаммов *Acinetobacter baumannii*, и распространения резистентности в клинике чрезвычайно актуальна для онкологических стационаров [1, 3, 6]. Пациенты, инфицированные резистентными штаммами, становятся естественным резервуаром, носителями устойчивой флоры. Опасность кросс-контаминации – обсеменения объектов больничной среды и инфицирования других пациентов в такой ситуации очень велика [2]. Лечение инфекций, вызванных высокорезистентными микроорганизмами, – непростая задача. При таких инфекциях необходима длительная, комбинированная антибактериальная терапия, что затрудняет, а в некоторых случаях делает невозможным, проведение противоопухолевого лечения, ухудшая общий прогноз больного [8–10]. Резистентность микроорганизмов, вызвавших инфекционный процесс, непосредственно влияет на результаты лечения. В 1,5–1,6 раза увеличивается длительность госпитализации пациентов, стоимость лечения, достоверно возрастают показатели летальности от инфекции [1, 2, 4]. Для определения идентичности циркулирующих в клиниках штаммов высокорезистентных бактерий используют ПЦР-диагностику с определением генотипов микроорганизмов, а также при помощи системы MALDI-TOF BIOTYPER проводят кластерный анализ изолятов с последующим построением MSP Dendrogram, который с высокой степенью вероятности отражает истинные филогенетические отношения изучаемых штаммов [5, 7].

Целью исследования явился анализ распространенности и идентичности штаммов *MDR Acinetobacter baumannii*, выделенных в клинике с объектов внутрибольничной среды и из патологических материалов онкологических больных с инфекциями, вызванными *A. baumannii*.

Материал и методы

Проанализировано 153 штамма *A. baumannii*, из них 101 штамм получен от 98 онкологических пациентов. Патологические материалы были представлены отделяемым нижних дыхательных путей, раневым отделяемым и прочими биоматериалами (табл. 1). Также было проанализировано 187 объектов больничной среды (табл. 2).

Далее были определены биотипы исследуемых штаммов бактерий в соответствии с 8-значной экспертной системой обработки данных MicroScan и программным обеспечением системы WalkAway. Выполнен кластерный анализ и видовая идентификация штаммов *A. baumannii* путем сопоставления получаемых масс-спектров с имеющимися базами данных. Анализ производили с помощью программного пакета MALDI Biotyper 2,0 (Германия, «Bruker»). Математические модели для классификации масс-спектров, накопленных для разных групп *MDR A. baumannii*, строили на основании генетического алгоритма кластеризации, являющегося модулем программы ClinProTools 2,1.

Результаты

В результате проведенного исследования среди 101 штамма *A. baumannii*, которые выделены у

Таблица 1

Количество штаммов *A. baumannii*, выделенных из различных патологических материалов онкологических больных

Патологические материалы	Количество штаммов <i>A. baumannii</i> (n=101)
Отделяемое нижних дыхательных путей	49 (48,5 %)
Раневое отделяемое	42 (41,6 %)
Прочие биоматериалы	10 (9,9 %)

Таблица 2

Виды анализируемых объектов больничной среды

Объекты больничной среды	Количество штаммов <i>A. baumannii</i> (n=52)
Смыв раковины	7 (13,5 %)
Постельное белье	4 (7,7 %)
Переходник аппарата ИВЛ	1 (1,9 %)
Стойка для капельницы	2 (3,8 %)
Стол прикроватный	16 (30,8 %)
Кровать, кушетка	8 (15,4 %)
Стол рабочий	6 (11,5 %)
Стерильный материал (упаковка)	1 (1,9 %)
Стол перевязочный	2 (3,8 %)
Спец. одежда медсестры	3 (5,8 %)
Спирометр	2 (3,8 %)

онкологических больных, было обнаружено 17 различных биотипов комплекса *A. baumannii/haemolyticus* (табл. 3). Из них 5 (29,4 %) биотипов *A. baumannii* были представлены «дикими» штаммами и имели чувствительность практически ко всем группам антибактериальных препаратов; 12 (70,6 %) биотипов представлены *MDR* штаммами. Однократно встречались 13 биотипов, двух- и трехкратно – 2 биотипа. Кроме того, 2 (11,8 %) из 17 биотипов *MDR* штаммов *A. baumannii* встречались многократно: 57 (56,4 %) штаммов из 101 были представлены биотипом 00062730; 26 (25,7 %) из 101 – биотипом 00062720.

Среди 52 штаммов *A. baumannii*, выделенных с объектов больничной среды, обнаружено 9 различных биотипов, из них 2 (22,2 %) биотипа были представлены «дикими» штаммами и имели чувствительность практически ко всем группам антибактериальных препаратов, 7 (77,8 %) биотипов представлены *MDR* штаммами. Однократно встречались 7 биотипов, многократно встречались 2 биотипа *MDR* штаммов *A. baumannii* из 9: 21 (39,6 %) штамм из 53 был представлен биотипом 00062730, 24 (45,3 %) из 53 – биотипом 00062720.

В целом, 83 (82,2 %) штамма *A. baumannii* из 101, выделенного из патологических материалов больных, и 45 (84,9 %) штаммов из 53, выделенных с объектов больничной среды, являются госпитальными и представлены биотипами 00062730 и 00062720. При оценке идентификационных тестов системы WalkAway установлено, что идентификационные коды биотипов 00062730 и 00062720 практически идентичны и отличаются только одним тестом: МИС к тобрамицину.

Таблица 3

**Биотипы комплекса *A. baumannii*
(*A. baumannii/haemolyticus* комплекса)**

Виды биотипов	I ^a (n=101)	II ^b (n=53)
00062730	57 (56,4 %)	21 (39,6 %)
00062720	26 (25,7 %)	24 (45,3 %)
00066730	3 (2,9 %)	1 (1,9 %)
40066730	2 (1,9 %)	-
00020620	1 (0,9 %)	-
40020620	1 (0,9 %)	-
00020660	1 (0,9 %)	-
00020720	1 (0,9 %)	-
00060720	1 (0,9 %)	-
00060730	1 (0,9 %)	-
00062330	1 (0,9 %)	-
40062730	1 (0,9 %)	-
00066720	1 (0,9 %)	1 (1,9 %)
00066770	1 (0,9 %)	1 (1,9 %)
00020620	1 (0,9 %)	-
42060660	1 (0,9 %)	-
42066730	1 (0,9 %)	-
00060620	-	1 (1,9 %)
02062720	-	1 (1,9 %)
02062620	-	1 (1,9 %)
02062730	-	1 (1,9 %)

Примечание: I^a – биотипы штаммов *A. baumannii*, выделенные от онкологических больных; II^b – биотипы штаммов *A. baumannii*, выделенные с объектов больничной среды.

Таблица 4

Количество и чувствительность штаммов *A.baumannii* с биотипами 00062730 и 00062720

Антибиотики	Биотипы/количество чувствительных штаммов (n=128)		MIC mcg/ml
	00062730 (n=78)	00062720 (n=50)	
Ампициллин/сульбактам	6 (7,7 %)	0 (0 %)	<=8
Левифлоксацин	37 (47,4 %)	21 (42,0 %)	<=2
Моксифлоксацин	40 (51,3 %)	17 (34,0 %)	<=0,5
Цефтазидим	0 (0 %)	7 (14,0 %)	<=8
Цефепим	0 (0 %)	25 (50,0 %)	<=8
Имипенем/циластатин	0 (0 %)	0 (0 %)	<=4
Меропенем	0 (0 %)	0 (0 %)	<=4
Тетрациклин	18 (23,1 %)	19 (38,0 %)	<=4
Колистин	78 (100 %)	50 (100 %)	-

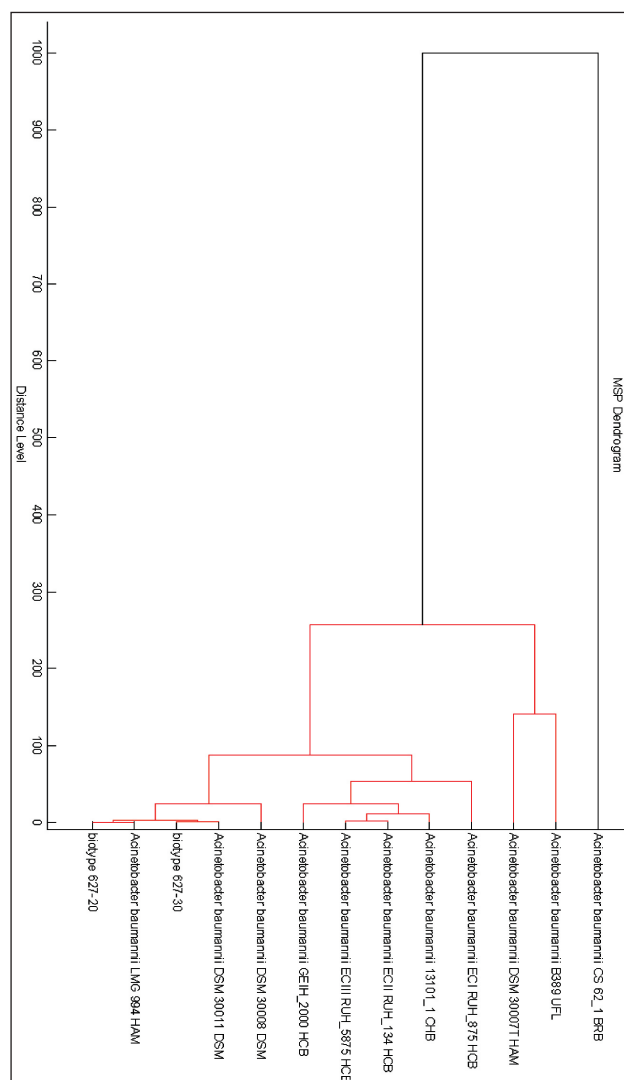


Рис. 1. Сопоставление биотипов *MDR A. baumannii* 00062730 и 00062720 с коллекционными штаммами *A. baumannii* в системе MALDI-TOF BIOTYPER

Были оценены показатели чувствительности штаммов *A.baumannii*, представленных биотипами 00062730 и 00062720 (табл. 4). Далее с целью сопоставления биотипов 00062730 и 00062720 был выполнен кластерный анализ изолятов, который с высокой степенью вероятности отражает истинные филогенетические отношения изучаемых штаммов, на основе которого построена дендрограмма (MSP Dendrogram) (рис. 1). Был проведен совокупный анализ 14 штаммов *MDR A. baumannii* с биотипом 00062720, 37 штаммов *MDR A. baumannii* с биотипом 00062730 и коллекционных масс-спектров, заложенных в базе MALDI Biotyper. В результате биотип 00062720 и биотип 00062730 образовали два отдельных масс-спектрометрических пика, объединяющихся в единую ветвь. Штаммы с биотипом 00062730 были наиболее близки с коллекционным масс-спектром – *Acinetobacter baumannii* DSM 30011 DSM и составили одну ветвь. Штаммы с биотипом 00062720 идентичны с коллекционным масс-спектром – *Acinetobacter baumannii* LMG 994 HAM и также составили одну ветвь. Внутри биотипов 00062720 и 00062730 штаммы имеют высокое филогенетическое родство, поскольку образовали единые масс-спектрометрические пики: biotype 627-20 и biotype 627-30.

Таким образом, 90,2 % штаммов *MDR A.baumannii*, циркулирующих в нашей клинике, являются госпитальными, филогенетически близкими штаммами. Передача этих штаммов от больного к больному осуществляется посредством кросс-контаминации с помощью объектов больничной среды. В данном случае организация грамотного прерывания путей передачи инфекции и строгое соблюдение правил асептики и антисептики являются действенным методом профилактики внутрибольничных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьевская З.В. Актуальность проблемы госпитальных инфекций в онкологической клинике // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2013. Т. 24, №. 3–4. С. 46–49.
2. Григорьевская З.В. Стратегия лечения нозокомиальных инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, в онкологической клинике: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015. 252 с.

3. Григорьевская З.В., Дьякова. С.А. Формирование и распространение резистентных микроорганизмов в клиниках – всемирная проблема // Антимикробная терапия внутрибольничных инфекций / Под ред. Н.В. Дмитриевой, И.Н. Петуховой. М., 2014. 326 с.
4. Давыдов М.И., Дмитриева Н.В. Инфекции в онкологии. М., 2009. 472 с.

5. Ильина Е.Н. Создание интегрированной геномно-протеомной системы для типирования и изучения патогенов бактериальной и вирусной природы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 264 с.

6. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. URL: <http://www.ecdc.europa.eu> (18.01.2016).

7. Chan J.M., Halachev M.R., Loman N.J., Constantinidou C., Pallen M.J. Defining bacterial species in the genomic era: insights from the genus *Acinetobacter* // BMC Microbiology. Vol. 12. P. 302. doi: 10.1186/1471-2180-12-302.

8. Fishbain J., Peleg A.Y. Treatment of *Acinetobacter* infections // Clin. Infect. Dis. 2010. Vol. 51 (1). P. 79–84. doi: 10.1086/653120.

9. Tak-chiu W.U. Carbapenem-resistant or Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* – a Clinical's perspective // The Hong Kong Medical Diary. 2011. Vol. 16 (4). P. 6–9.

10. Vila J., Pachon J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections // Expert Opin. Pharmacother. 2008. Vol. 9 (4). P. 587–599. doi: 10.1517/14656566.9.4.587. Review.

Поступила 20.01.16

Принята в печать 22.03.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорьевская Злата Валерьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: zlatadoc@list.ru. SPIN-код: 4416-5191.

Петухова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: irinapet@list.ru. SPIN-код: 1265-2875.

Дьякова Светлана Андреевна, врач-микробиолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: dyacova_bact@mail.ru.

Дмитриева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-код: 8217-2448.

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

EPIDEMIOLOGY OF HOSPITAL-ACQUIRED INFECTIONS CAUSED BY HIGHLY RESISTANT STRAINS IN CANCER PATIENTS

Z.V. Grigorievskaya, I.N. Petukhova, S.A. Dyakova, N.V. Dmitrieva

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow
24, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia, e-mail: zlatadoc@list.ru

Abstract

The problem of the prevalence of multiple drug resistant (MDR) strains of *Acinetobacter baumannii* in hospitals is a major challenge for cancer centers. To organize the measures for interrupting nosocomial transmission and spread of nosocomial pathogens, it is important to determine the identity of the circulating strains of microorganisms. Assessment of the true phylogenetic relationships of the studied strains is possible by means of a cluster analysis of the isolates, followed by the construction and analysis of MSP Dendrogram in MALDI-TOF BIOTYPER system.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, *multy-drug-resistance*, *nosocomial transmission*, *nosocomial pathogens*, *identity of strains*, *MSP Dendrogram*, *MALDI-TOF BIOTYPER*.

REFERENCES

1. Grigorievskaya Z.V. Urgency of the problem of hospital infections in cancer patients // Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN. 2013. Vol. 24 (3–4). P. 46–49. [in Russian]

2. Grigorievskaya Z.V. Treatment strategy for nosocomial infections caused by resistant microorganisms in a cancer center. DSc thesis. M., 2015. 252 p. [in Russian]

3. Grigorievskaya Z.V., D'yakova S.A. Occurrence and distribution of resistant microorganisms in hospitals as a worldwide problem // Antimicrobial therapy for hospital-acquired infections / Eds. N.V. Dmitrieva, I.N. Petukhova. M., 2014. 326 p. [in Russian]

4. Davydov M.I., Dmitrieva N.V. Infections in oncology. M., 2009. 472 p. [in Russian]

5. Il'ina E.N. Creation of integrated genomic-proteomic system for typing and study of pathogens of bacterial and viral nature. DSc thesis. M., 2009. 264 p. [in Russian]

6. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. URL: <http://www.ecdc.europa.eu> (18.01.2016).

7. Chan J.M., Halachev M.R., Loman N.J., Constantinidou C., Pallen M.J. Defining bacterial species in the genomic era: insights from the genus *Acinetobacter* // BMC Microbiology. Vol. 12. P. 302. doi: 10.1186/1471-2180-12-302.

8. Fishbain J., Peleg A.Y. Treatment of *Acinetobacter* infections // Clin. Infect. Dis. 2010. Vol. 51 (1). P. 79–84. doi: 10.1086/653120.

9. Tak-chiu W.U. Carbapenem-resistant or Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* – a Clinical's perspective // The Hong Kong Medical Diary. 2011. Vol. 16 (4). P. 6–9.

10. Vila J., Pachon J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections // Expert Opin. Pharmacother. 2008. Vol. 9 (4). P. 587–599. doi: 10.1517/14656566.9.4.587. Review.

Received 26.01.16

Accepted 29.03.16

ABOUT THE AUTHORS

Grigorievskaya Zlata V., MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research center (Moscow, Russian Federation). E-mail: zlatadoc@list.ru. SPIN-code: 4416-5191.

Petukhova Irina N., MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research center (Moscow, Russian Federation). E-mail: irinapet@list.ru. SPIN-code: 1265-2875.

Dyakova Svetlana A., physician-microbiologist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research center (Moscow, Russian Federation). E-mail: dyacova_bact@mail.ru.

Dmitrieva Natalia V., MD, Professor, Head of Laboratory of Microbiological Diagnostics and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research center (Moscow, Russian Federation). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-код: 8217-2448.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-67-71
УДК: 616-006.04-08:615.849.12

НЕЙТРОННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАДИОРЕЗИСТЕНТНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Л.И. Мусабаева¹, Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, О.В. Грибова¹, Ж.А. Старцева¹,
В.В. Великая¹, В.А. Лисин¹

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

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

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

Аннотация

Представлены результаты комплексного и комбинированного лечения с применением быстрых нейтронов у больных с резистентными формами злокачественных новообразований различных локализаций. Оценка эффективности нейтронной терапии на циклотроне У-120 проведена по критериям резорбции опухоли, продолжительности безрецидивного периода и пятилетней выживаемости. При применении нейтронной и нейтронно-фотонной терапии как при комбинированном лечении, так в виде самостоятельного метода лучевого лечения показана ее большая эффективность по сравнению с фотонной терапией. Разработана комплексная программа по предупреждению и лечению острых лучевых повреждений, возникающих при нейтронно-фотонной терапии.

Ключевые слова: нейтронная терапия, рецидив рака молочной железы, злокачественные новообразования головы и шеи, лучевые реакции.

Проблема преодоления радиорезистентности в лечении онкологических больных занимает умы ведущих ученых не один десяток лет. Создание в первой половине прошлого столетия первого циклотрона положило начало эпохе развития совершенно иного направления в радиационной онкологии – нейтронной терапии [12, 15]. Быстрые нейтроны относятся к плотноионизирующим видам радиации. Экспериментальные исследования выявили значимые преимущества нейтронной терапии перед стандартным облучением: сравнительно более высокое значение линейной передачи энергии (ЛПЭ); меньшая зависимость от кислородного эффекта; более выраженное подавление репарационных способностей облученных опухолевых клеток; нивелировка различий в радиочувствительности отдельных стадий клеточного цикла.

При оценке эффективности нейтронной терапии в клинической практике доказано преимущество применения данного вида ионизирующего излучения при различных видах сарком, раке молочной железы (РМЖ), щитовидной железы (РЩЖ), опухолях головы и шеи и др. [6, 8, 12, 14]. В Томске работы по созданию медико-биологического комплекса на базе циклотронной лаборатории Томского политехнического университета велись с 1980 по 1983 г. Становление нейтронной терапии на первом

этапе включало создание терапевтического канала быстрых нейтронов средней энергии 6,3 МэВ, проведение дозиметрических и радиобиологических исследований, пробных клинических испытаний. Тогда же впервые в России на циклотроне У-120 сотрудники Томского НИИ онкологии начали проводить терапию быстрыми нейтронами больным со злокачественными новообразованиями (ЗНО). К настоящему времени накоплен значительный опыт лечения опухолей различных локализаций и морфологического генеза.

Материал и методы

Терапевтический пучок нейтронов со сплошным энергетическим спектром был получен на циклотроне У-120 при бомбардировке бериллиевой мишени дейтронами с энергией 13,5 МэВ. При этом средняя энергия нейтронов составила 6,3 МэВ. Облучение проводили горизонтальным фиксированным пучком при силе тока в пучке 30 мкА, мощности дозы – 0,15 Гр/мин, на расстоянии от мишени 110 см. Вклад гамма-излучения в суммарную поглощенную дозу на входе в облучаемую ткань составляет ~10 %. На предклиническом этапе были изучены дозиметрические характеристики полученного терапевтического пучка нейтронов [9]. Уменьшение поглощенной

дозы по оси терапевтического пучка нейтронов в водном фантоме на 50 % для поля $6 \times 8 \text{ см}^2$ происходит на глубине 6 см, для поля $10 \times 10 \text{ см}^2$ – на глубине 7 см. Найдены зависимости относительной биологической эффективности (ОБЭ) нейтронов терапевтического пучка от дозы. Впервые для нейтронной терапии разработана модель время – доза – фракционирование (ВДФ) [4], принципы которой к тому времени уже были широко применены в фотонной терапии. На основе данных, полученных при изучении закономерностей распределения дозы нейтронов в тканеэквивалентной среде, зависимости ОБЭ нейтронов от дозы и модели ВДФ, была создана компьютерная программа, с помощью которой осуществлялось дозиметрическое и радиобиологическое планирование нейтронно-фотонной терапии [11, 13].

Расчет курсовой дозы, исключающей высокую частоту появления выраженных лучевых реакций, проводился по модели ВДФ для двух режимов нейтронной терапии:

I режим: РОД 1,2–1,4 Гр (ОБЭ 3,2–3,1), ФЭД 3,8–4,3 Гр, СОД 40–60 изоГр за курс, длительность – 4–6 нед;

II режим: РОД 1,8–2,4 Гр (ОБЭ 2,8–2,6), ФЭД 5–6,2 Гр, СОД 38–40 изоГр, длительность – 8–12 дней.

В статье представлены результаты лечения больных с 1998 по 2008 г. В исследование включены 165 больных ЗНО головы и шеи (из них 46 пациентов с ЗНО верхнечелюстной пазухи и полости носа, 74 больных с ЗНО слюнных желез, 45 больных с раком щитовидной железы), 116 больных с местными рецидивами РМЖ $T_{2-4}N_{0-2}M_0$, которым в план комплексного, комбинированного и лучевого лечения были включены быстрые нейтроны.

Результаты

Злокачественные новообразования головы и шеи (n=165)

Комбинированное лечение с предоперационной нейтронной терапией получили 46 пациентов с ЗНО верхнечелюстной пазухи и полости носа. Показатели 5-летней общей выживаемости составили $62 \pm 9,6 \%$, безрецидивной – $68 \pm 8,2 \%$, в контрольной группе – $42 \pm 9,2 \%$ и $40 \pm 9,2 \%$ соответственно. У 39,4 % наблюдались поздние лучевые изменения кожи в виде атрофического дерматита, телеангиоэктазии и фиброза подкожной клетчатки. В группе больных, получивших нейтронную терапию, десятилетний срок наблюдения пережили 11 больных. В контрольной группе ни один больной не пережил десятилетний срок [14].

Показатели 5-летней общей выживаемости у больных раком слюнных желез, получивших комбинированное лечение с послеоперационным курсом нейтронной терапии, составили $64,5 \pm 9,1 \%$, безрецидивной – $72,4 \pm 9,8 \%$. В контрольной

группе такие же показатели составили $25,6 \pm 19,1$ и $42,4 \pm 18,6 \%$ соответственно. Общая 5-летняя выживаемость пациентов, получивших радикальный курс нейтронной терапии, составила $60,6 \pm 13,6 \%$, в контрольной группе пятилетний рубеж не пережил ни один пациент. Качество жизни больных после комбинированного и радикального лечения быстрыми нейтронами вполне удовлетворительное [12].

Было изучено влияние нейтронной терапии на функциональную активность ферментов слюны (альфа-амилазы, калликреина и калликреиногена) у 30 больных с опухолями головы и шеи для контроля развития тяжелых лучевых реакций со стороны слюнных желез и предупреждения ксеростомии в отдаленный период. Полученные показатели использовали в качестве критерия переносимости курса облучения и толерантности нормальных тканей. Значительные изменения ферментативной активности слюны отмечены при использовании быстрых нейтронов по сравнению с гамма-терапией, что послужило основанием для разработки методики смешанной нейтронно-фотонной терапии [5].

Проведен сравнительный анализ эффективности комбинированного и лучевого лечения рака щитовидной железы с применением быстрых нейтронов у 34 больных, нейтронно-фотонная терапия ЗНО щитовидной железы по радикальной программе у 11 больных. Лечение получали пациенты с неблагоприятными факторами прогноза (медулярный и анапластический РЩЖ). Общая 5-летняя выживаемость больных с анапластическим РЩЖ составила $32,8 \pm 15,1 \%$, больных с медулярным раком щитовидной железы – $63,4 \pm 7,8 \%$ [7, 12].

Нейтронная и смешанная нейтронно-фотонная терапия рецидивов РМЖ (n=116)

В исследование было включено 116 больных с местными рецидивами РМЖ $T_{2-4}N_{0-2}M_0$, получавших комплексное лечение. Первая группа (n=71) – после нейтронной или смешанной нейтронно-фотонной терапии при этом 63 (89 %) имели первичный, 8 (11 %) больных – повторный рецидив после ранее проведенной электронной терапии (ЭТ) по радикальному курсу. В 8 (11 %) случаях местный рецидив РМЖ был диагностирован в течение первых двух лет после комбинированного лечения первичной опухоли с предоперационной дистанционной гамма-терапией (ДГТ) крупными фракциями на область молочной железы.

В зависимости от распространенности местного рецидива РМЖ: множественные опухолевые образования от 0,5 до 4,5 см в области послеоперационного рубца, на коже грудной клетки или в мягких тканях, площадь облучения быстрыми нейтронами составляла от 96 до 248 см^2 . Разовая очаговая доза (РОД) быстрых нейтронов на местный рецидив составляла 1,6–2,0 Гр (ОБЭ 2,91–2,79), на кожу – 2,0–2,2 Гр (ОБЭ 2,79–2,73). Проводилось 3–5 сеансов нейтронной терапии.

Из-за горизонтального направления пучка быстрых нейтронов при лечении местнораспространенных рецидивов РМЖ имеется опасность повреждения прилежащей легочной ткани. Обязательным являлся расчет дозы на легкое в зоне облучения быстрыми нейтронами с учетом его гетерогенности (рис. 1). При РОД 1,6–1,76 Гр входная разовая доза быстрых нейтронов в легком на глубине 4 см от поверхности передней грудной стенки (по данным КТ ОГК при планировании) составляла 1,4–1,54 Гр. Суммарная фотонэквивалентная доза (ФЭД) быстрых нейтронов в легочной ткани (с учетом ее гетерогенности) составила 16,5–27 Гр, что находится в пределах толерантной дозы (30–40 Гр) для одного легкого. Однако при проведении смешанного облучения, когда к нейтронной терапии дополнительно применяется гамма-терапия, лучевая нагрузка на легкое увеличивается, и у больных в некоторых случаях наблюдается лучевой пневмофиброз [3].

По разработанному способу лечения нейтронную терапию в дозе 30–40 изоГр получили 19 больных с местными рецидивами РМЖ, нейтронно-фотонную терапию в дозе 60 изоГр – 52 пациентки [3]. В контрольной группе ($n=45$) проведен радикальный курс электронной терапии: РОД 3,0 Гр, суммарная доза – 48 Гр (60 изоГр). Сравнимые группы были сопоставимы по числу курсов (4–6) и схемам проводимой химиотерапии (CMF или CAF/FAC). Медиана наблюдения – $58 \pm 5,5$ мес.

Общая переносимость нейтронной терапии больными с местными рецидивами РМЖ была вполне удовлетворительной. С профилактической целью и для купирования острых лучевых реакций назначалась лазерная терапия на парах меди, гель «Тизоль» и магнитолазерная терапия. Впервые при нейтронной терапии была показана возможность не только эффективного лечения, но и предупреждения радиационных повреждений кожи излучением лазера на парах меди. За 6-летний период наблюдения выживаемость больных без повторных рецидивов в зоне облучения местного рецидива быстрыми нейтронами в основной группе составила $92,2 \pm 5,7\%$, в контрольной группе (ЭТ) – $51,5 \pm 9,1\%$ ($p=0,0001$) [2].

В сроки наблюдения от одного до трех лет после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии на полях облучения у 16 (23 %) больных наблюдались поздние лучевые повреждения кожи и подкожной клетчатки. Из них у 7 (10 %) – очаговая атрофия кожи и телеангиоэктазии, у 5 (7 %) – выраженный фиброз кожи, у 4 (6 %) пациенток – лучевая язва. Причиной лучевых повреждений явились: выраженная атрофия кожи после радикальной мастэктомии; у отдельных больных вклад быстрых нейтронов составлял свыше 56 % в курсовую дозу смешанного облучения. Совместно с кафедрой

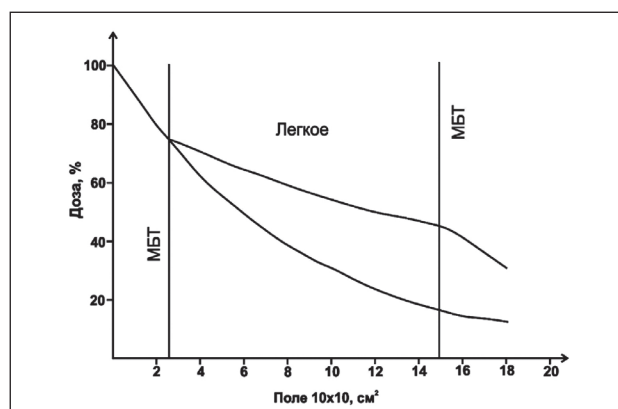


Рис. 1. Распределение поглощенной дозы быстрых нейтронов 6,3 МэВ (верхняя кривая с учетом гетерогенности легочной ткани, МБТ – мягкая биологическая ткань)

прикладной физики Томского политехнического университета была разработана программа лечения лучевых язв кожи с применением озоновых технологий. Клиническая апробация применения озонотерапии у больных с лучевыми язвами показала безвредность разработанного метода и хороший эффект [1, 10]. Проведенные исследования продемонстрировали, что применение быстрых нейтронов 6,3 МэВ у больных с местными рецидивами РМЖ обладает выраженным эффектом, что позволило увеличить продолжительность жизни больным.

Таким образом, проведенные клинические исследования показали возможность применения лучевой терапии быстрыми нейтронами по разработанному режиму и в сочетании с фотонной терапией у больных с различными локализациями злокачественных новообразований. Эффективность предоперационного курса нейтронного облучения подтверждается выраженными признаками лучевого патоморфоза опухолевой ткани. Получены вполне удовлетворительные результаты в сравнении с контрольными группами. В наиболее сложных случаях, при местных рецидивах рака молочной железы, необходимо соблюдение точного расчета величины дозовой нагрузки на кожу грудной стенки в области рецидива, что позволит предупредить появление лучевых повреждений у больных в отдаленные сроки наблюдения. Разработаны новые методы лечения лучевых реакций и повреждений кожи с применением лазера на парах меди и озонотерапии.

Заключение

Проведенная оценка эффективности нейтронной терапии на циклотроне У-120 по критерию достигаемой резорбции опухоли, продолжительности безрецидивного периода и 5-летней выживаемости пациентов свидетельствует о ее преимуществе в сравнении с воздействием на опухоль стандартной фотонной терапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Великая В.В., Мусабаева Л.И., Алейник А.Н., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Симонов К.А., Лисин В.А. Применение озонотерапии у больных при местных рецидивах рака молочной железы после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2015. Т. 60, № 3. С. 61–64.
2. Великая В.В., Мусабаева Л.И., Старцева Ж.А. Клинические модели рака молочной железы для проведения нейтронной терапии // Тюменский медицинский журнал. 2010. № 3–4. С. 39–40.
3. Великая В.В., Мусабаева Л.И., Старцева Ж.А., Лисин В.А. Быстрые нейтроны 6,3 МэВ в комплексном лечении больных местными рецидивами рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61, № 4. С. 583–585.
4. Головкин В.М., Лисин В.А., Мусабаева Л.И., Старцева Ж.А., Великая В.В. 30 лет нейтронной терапии на циклотроне U-120 Томского политехнического университета // Известия высших учебных заведений. Физика. 2013. Т. 56, № 11–3. С. 173–179.
5. Грибова О.В., Мусабаева Л.И., Кайгородова Е.В., Суханова Г.А., Дюкова Е.В. Влияние нейтронной и фотонной терапии на активность протеолитических ферментов слюны у больных злокачественными опухолями области головы и шеи // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 4. С. 101–104.
6. Грибова О.В., Мусабаева Л.И., Чойнзонов Е.Л., Лисин В.А. Нейтронно-фотонная терапия в комбинированном и лучевом лечении больных прогностически неблагоприятным раком щитовидной железы // Медицинская физика. 2009. № 2. С. 41–46.
7. Грибова О.В., Мусабаева Л.И., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р. Клиническое течение рака щитовидной железы после комбинированного лечения с применением быстрых нейтронов у больных с высоким риском рецидива // Вестник оториноларингологии. 2012. № 5. С. 91–92.
8. Кандакова Е.Ю., Важенин А.В., Кузнецова А.И., Важенин И.А., Паньшин Г.А., Цалланова З.С. Результаты сочетанной фотонно-нейтронной терапии в условиях эскалации дозы нейтронов в общем курсе сочетанной фотонно-нейтронной терапии // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2014. № 4. С. 7.
9. Лисин В.А., Горбатенко А.И. Дозиметрические характеристики пучка быстрых нейтронов циклотрона У-120, применяемого для лечения онкологических больных в г. Томске // Медицинская радиология. 1986. № 5. С. 94.
10. Мусабаева Л.И., Великая В.В., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Алейник А.Н. Профилактика и лечение лучевых поражений кожи // Онкохирургия. 2013. Т. 5, № 2. С. 76–81.
11. Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Слонимская Е.М., Лисин В.А. Современные методы лучевой терапии рака молочной железы. Томск, 2003. 199 с.
12. Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Жогина Ж.А., Великая В.В. Нейтронная и нейтронно-фотонная терапия в лечении местнораспространенных форм рака молочной железы и местных рецидивов // Практическая медицина. 2009. № 4 (36). С. 45–46.
13. Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Старцева Ж.А., Грибова О.В., Великая В.В., Мельников А.А. Нейтронная терапия на циклотроне U-120. К 30-летию применения нейтронной терапии – обзор результатов научных исследований // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2013. Т. 58, № 2. С. 53–61.
14. Новиков В.А., Мусабаева Л.И., Кицманюк З.Д., Лисин В.А. Опухоли полости носа и околоносовых пазух (Новые технологии в лечении и реабилитации). Томск, 2002. 202 с.
15. Stone R.S. Neutron therapy and specific ionization // Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. 1948. Vol. 59 (6). P. 771–785.

Поступила 16.02.16
Принята в печать 16.03.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мусабаева Людмила Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения радиологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: MusabaevaLI@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1991-9746.

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

Грибова Ольга Вячеславовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения радиологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: gribova79@mail.ru. SPIN-код: 1405-1669.

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.

Великая Виктория Валерьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения радиологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: viktorina.v.v@inbox.ru. SPIN-код: 6959-6382.

Лисин Валерий Андреевич, доктор технических наук, профессор, главный научный сотрудник отделения радиологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1431-3965.

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

NEUTRON THERAPY IN THE TREATMENT OF RADIORESISTANT MALIGNANT TUMORS

L.I. Musabaeva¹, E.L. Choinzonov^{1,2}, O.V. Gribova¹, Zh.A. Startseva¹, V.V. Velikaya¹, V.A. Lisin¹

Tomsk cancer Research Institute, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: MusabaevaLI@oncology.tomsk.ru¹

Abstract

The results of the combined modality treatment including neutron therapy for patients with resistant malignant tumors were presented. Efficacy of neutron therapy was assessed using disease-free and 5-year survival rates. Neutron therapy used alone or as a combination therapy was shown to be more effective than photon therapy. A comprehensive program for the prevention and treatment of acute radiation-induced damages was devised.

Key words: neutron therapy, breast cancer local recurrence, head and neck cancer, radiation-induced damage.

REFERENCES

1. Velikaya V.V., Musabaeva L.I., Aleinik A.N., Gribova O.V., Startseva Zh.A., Simonov K.A., Lysin V.A. Use of Ozone Therapy in Patients with Recurrent Breast Cancer after Neutron and Neutron-Photon Therapy // *Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'*. 2015. Vol. 60 (3). P. 61–64. [in Russian]
2. Velikaya V.V., Musabaeva L.I., Startseva Zh.A. Clinical models of breast cancer for neutron therapy // *Tjumenskij medicinskij zhurnal*. 2010. № 3–4. P. 39–40. [in Russian]
3. Velikaya V.V., Musabaeva L.I., Startseva Zh.A., Lysin V.A. Fast neutrons of 6.3 MeV in complex treatment of patients with breast cancer local recurrences // *Voprosy onkologii*. 2015. Vol. 61 (4). P. 583–585. [in Russian]
4. Golovkov V.M., Lysin V.A., Musabaeva L.I., Startseva Zh.A., Velikaya V.V. The 30-th anniversary of neutron therapy with the use of U-120 cyclotron // *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Fizika*. 2013. Vol. 56 (11–3). P. 173–179. [in Russian]
5. Gribova O.V., Musabayeva L.I., Kaigorodova E.V., Sukhanova G.A., Dyukova E.V. Effect of neutron and photon therapies on the activity of proteolytic salivary enzymes for head and neck cancer patients // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2007. № 4. P. 101–104. [in Russian]
6. Gribova O.V., Musabaeva L.I., Choyzonov E.L., Lysin V.A. Neutron-photon therapy in the combined and radiation treatment of patients with unfavorable prognostic thyroid cancer // *Medicinskaja fizika*. 2009. № 2. P. 41–46. [in Russian]
7. Gribova O.V., Musabaeva L.I., Choyzonov E.L., Mukhamedov M.R. The clinical course of thyroid cancer following its combined treatment with the use of fast-neutron therapy in the patients at the high risk of relapses // *Vestnik otorinolaringologii*. 2012. № 5. P. 91–92. [in Russian]
8. Kandakova E.Yu., Vazhenin A.V., Kuznetsova A.I., Panshin G.A., Tsallagova Z.S. Results of the combined photon-neutron therapy in the conditions of escalation of a dose of neutrons generally a course of the combined photon-neutron therapy // *Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii*. 2014. № 4. P. 7. [in Russian]
9. Lysin V.A., Gogbatenko A.I. Dosimetric characteristics of fast neutron beam of U-120 cyclotron used for the treatment of cancer patients in Tomsk // *Medicinskaja radiologija*. 1986. № 5. P. 94. [in Russian]
10. Musabaeva L.I., Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Gribova O.V., Aleinik A.N. Prevention and management of radiation-induced skin injuries // *Onkologicheskij zhurnal*. 2013. Vol. 5 (2). P. 76–81. [in Russian]
11. Musabaeva L.I., Zhogina Z.A., Slonimskaya E.M., Lysin V.A. Modern methods of radiation therapy for breast cancer. Tomsk, 2003. 199 p. [in Russian]
12. Musabaeva L.I., Lysin V.A., Zhogina Z.A., Velikaya V.V. Neutron and neutron-photon therapy in treatment of the local-spread forms cancer of the mammary gland and local relapses // *Prakticheskaja medicina* 2009. № 4 (36). P. 45–46. [in Russian]
13. Musabaeva L.I., Lysin V.A., Startseva Zh.A., Gribova O.V., Velikaya V.V., Melnikov A.A. Neutron Therapy on U-120 Cyclotron // *Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'*. 2013. Vol. 58 (2). P. 53–61. [in Russian]
14. Novikov V.A., Musabaeva L.I., Kitsmanyuk Z.D., Lysin V.A. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses (New technologies in treatment and rehabilitation). Tomsk, 2002. 202 p. [in Russian]
15. Stone R.S. Neutron therapy and specific ionization // *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther.* 1948. Vol. 59 (6). P. 771–785.

Received 16.02.16
Accepted 16.03.16

ABOUT THE AUTHORS

Musabaeva Ljudmila I., MD, DSc, Professor, Leading researcher of the Radiology Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: MusabaevaLI@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 1991-9746.

Choyzonov 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.

Gribova Olga V., MD, PhD, Researcher, Radiology Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: gribova79@mail.ru. SPIN-code: 1405-1669.

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

Velikaya Viktoriya V., MD, PhD, Researcher, Radiology Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: viktoriya.v.v@inbox.ru. SPIN-код: 6959-6382.

Lysin Valeriy A., DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Radiology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: lysin@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 1431-3965.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ГОРТАНИ

К.Б. Гордон, И.А. Гулидов, В.А. Рожнов,
В.Г. Андреев, Н.И. Подлесных, В.А. Панкратов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск
249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4, e-mail: gordon@mrrc.obninsk.ru

Аннотация

Представлены результаты лучевого лечения нерезектабельного плоскоклеточного рака гортани. Проанализированы методики самостоятельной лучевой терапии и одновременного химиолучевого лечения, а также влияние изменения режима фракционирования на результаты лечения в целом. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что между методами только лучевой и химиолучевой терапии нет достоверных различий в показателях как общей выживаемости, так и локорегионарного контроля ($p < 0,8$). Имеется тенденция к улучшению показателей общей выживаемости ($p < 0,1$), а также достоверные данные об увеличении степени локорегионарного контроля ($p < 0,05$) при облучении в режиме гиперфракционирования.

Ключевые слова: нерезектабельный рак гортани, лучевая терапия, химиолучевая терапия, гиперфракционирование.

Повышение эффективности лечения пациентов с нерезектабельными формами рака гортани является сложной и актуальной проблемой современной клинической онкологии. Количество пациентов с запущенными формами рака гортани в России за последние 10 лет выросло и достигает 17 % [4]. Чаще всего этой группе больных предлагается только паллиативное лечение, в частности химиотерапия [5]. Однако опыт отечественных и зарубежных исследователей свидетельствует о высокой эффективности ионизирующего излучения на опухоли гортани [1, 6, 7, 10].

Целью исследования являлась сравнительная оценка эффективности самостоятельной лучевой терапии (ЛТ) и лучевого лечения с одновременной радиосенсибилизирующей химиотерапией, а также оценка эффективности лечения в зависимости от использованного режима фракционирования ЛТ.

Материал и методы

В исследование включен 151 больной с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком гортани, получавшие лучевую терапию в качестве основного метода лечения в клинике МРНЦ с 1980 по 2013 г. При этом 75 (49,7 %) пациентам проведен курс самостоятельной лучевой терапии, 76 (50,3 %) – одновременное химиолучевое лечение.

В Центре используются следующие критерии нерезектабельности: прорастание опухолью магистрального шейного сосудисто-нервного пучка, сосцевидного отростка, основания черепа или шей-

ных позвонков, определяемое как при визуальном осмотре пациента, так и с помощью лучевых методов диагностики. Нерезектабельность опухоли по первичному очагу ($T_{4b}N_{1-3}$) была зарегистрирована у 105 (69,5 %) пациентов, нерезектабельные метастазы в регионарные лимфоколлекторы ($T_{1-4}N_3$) – у 18 (12,0 %) больных, нерезектабельность опухоли в связи с распространенностью $T_{4b}N_3$ – у 28 (18,5 %) пациентов.

В исследовании было использовано несколько режимов фракционирования лучевой терапии. У 71 (47,0 %) больного лучевая терапия проводилась в режиме традиционного (конвенционального) фракционирования, РОД 2,0 Гр, суммарная очаговая доза варьировалась от 50 до 60 Гр. У 43 (28,5 %) пациентов облучение проводилось по схеме гиперфракционирования. Дневная доза облучения подводилась дважды с 4–5-часовым перерывом (1 + 1 Гр), СОД составляла 50–60 Гр. Третью группу составили 37 (24,5 %) пациентов, получивших ЛТ в режиме условно-динамического фракционирования, когда 2 раза в неделю подводили 5 Гр до СОД 20 Гр, затем ежедневно, методом традиционного фракционирования – по 2 Гр до СОД 52 Гр.

Лечение проводилось на гамма-терапевтических установках с источником ^{60}Co (АГАТ-Р, АГАТ-М, РОКУС-АМ, TERABALT), а также на линейных ускорителях (PHILIPS SL-20, PHILIPS SL-75). В поле облучения включались первичная опухоль и регионарные лимфоколлекторы шеи II–IV уровня при N_0 , II–V уровня при N_+ . Лучевая нагрузка на органы риска определялась согласно международным

Таблица

Токсичность лучевой и одновременной химиолучевой терапии

Вид осложнений	Химиолучевое лечение	Лучевая терапия	p
Мукозит I ст.	5 (6,7 %)	2 (2,7 %)	p<0,3
Мукозит II ст.	53 (71,7 %)	61 (81,3 %)	p<0,2

рекомендациям. У всех пациентов на 3–4-й нед лечения был запланирован перерыв, необходимый для купирования острых лучевых реакций. В последние годы общепринятой тенденцией в лучевой терапии является отказ от запланированных перерывов в лечении, однако для нерезектабельных опухолей головы и шеи их применение остается допустимым.

Схемы и режимы радиосенсибилизирующей полихимиотерапии подбирались индивидуально, исходя из клинической ситуации и соматического состояния пациента. Использовались препараты платины (цисплатин, карбоплатин), 5-фторурацил, циклофосфан, винкристин и блеомицин. Большинство (61,8 %) пациентов получили курс радиосенсибилизирующей химиотерапии по схеме, включающей препараты винкристина, цисплатина, циклофосфана и блеомицина.

Изучены одно-, трех- и пятилетняя общая выживаемость и локорегионарный контроль, а также непосредственная эффективность лечения больных нерезектабельным раком гортани, получивших курс лучевого лечения и ЛТ на фоне одновременной химиотерапии. Анализ выживаемости произведен по методу Каплана – Майера, статистическую достоверность кривых выживаемости и локорегионарного контроля сравнивали по критерию лог-ранк. Оценка степени регрессии производилась согласно рекомендациям RECIST 1.1.

Результаты исследования

В группе больных, получавших только лучевое лечение, объективный ответ опухоли был достигнут в 47 (62,7 ± 5,6 %) случаях. При этом у 18 пациентов отмечена частичная регрессия, у 29 – полный ответ на лечение. При химиолучевой терапии непосредственная эффективность лечения была выше – объективный ответ зарегистрирован в 55 (72,4 ± 5,1 %) случаях, однако данные различия статистически не значимы (p<0,3). Частичная регрессия была достигнута в 22 случаях, полный ответ – у 33 пациентов.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что между методами только лучевой и химиолучевой терапии нет достоверных различий в показателях как общей выживаемости, так и локорегионарного контроля (p<0,8) (рис. 1). Тем не менее стоит отметить, что объективный ответ опухоли на лечение несколько выше в группе одновременного химиолучевого лечения. Переносимость лечения больными была незначительно хуже при лечении на фоне одновременной полихимиотерапии (таблица). Оценивалась максимальная

выраженность лучевых реакций по совокупности двух этапов лечения.

Поскольку при применении лекарственной радиомодификации не наблюдалось преимуществ в показателях общей выживаемости и локорегионарного контроля, а группы были сопоставимы по локализации, степени распространенности опухоли, половому и возрастному составу пациентов, было решено оценить эффективность пространственно-временной оптимизации ЛТ, т.е. при изменении режимов фракционирования. Критериями оценки также являлись показатели общей выживаемости, локорегионарный контроль и непосредственная эффективность лечения, оцениваемая через 1–1,5 мес после его окончания.

Объективный ответ опухоли в группе традиционного фракционирования достигнут у 46 (64,8 ± 5,7 %) пациентов. При этом частичная и полная регрессия образования отмечена в половине наблюдений (у 23 человек соответственно). При гиперфракционировании объективный ответ получен в 30 (69,8 ± 7,0 %) случаях, у 8 пациентов зарегистрирован частичный ответ, у 22 человек – полная регрессия новообразования. При облучении в режиме условно-динамического фракционирования объективный ответ наблюдался у 26 (70,3 ± 7,6 %) больных, из них частичная регрессия выявлена у 9, полная – у 15 пациентов.

При статистическом анализе выживаемости методом Каплана – Майера (рис. 2) отмечена тенденция к улучшению показателей общей выживаемости (p<0,1), а также достоверные данные об увеличении частоты локорегионарного контроля (p<0,05) при использовании режима гиперфракционирования. Различий в непосредственной эффективности лечения при различных режимах фракционирования не выявлено.

Обсуждение

Одной из основных проблем при изучении данной группы пациентов является определение критериев нерезектабельности, которые не стандартизованы и значительно разнятся в зависимости от принятых тактик лечения, а также в различных лечебных учреждениях [11, 17]. Дополнительными неопределенными критериями неоперабельности являются возраст больного, общее соматическое состояние, наличие сопутствующих заболеваний, согласие пациента на операцию. Данные обстоятельства затрудняют интерпретацию литературных данных.

Достижения современной радиобиологии предоставляют широкие возможности для по-

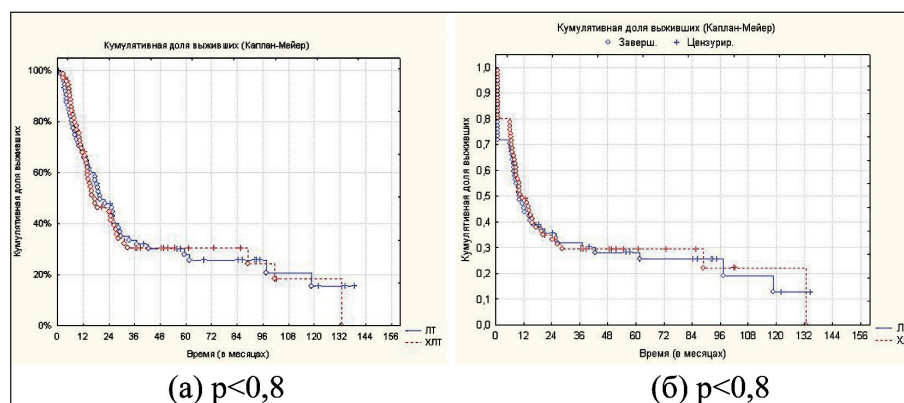


Рис. 1. Показатели общей выживаемости (а) и локорегионарного контроля (б) при лучевой и химиолучевой терапии больных с нерезектабельным раком гортани

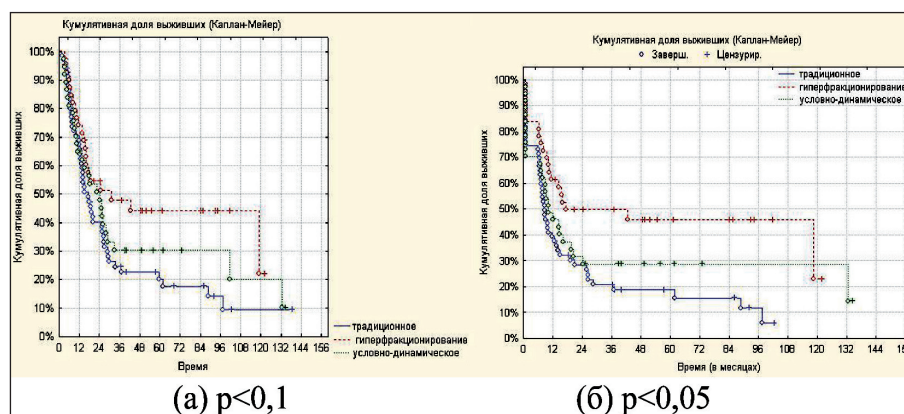


Рис. 2. Показатели общей выживаемости (а) и локорегионарного контроля (б) в зависимости от режима фракционирования при лучевой терапии больных с нерезектабельным раком гортани

вышения эффективности локального лучевого лечения с помощью радиомодификации, одним из которых является пространственно-временная оптимизация облучения – измененные режимы фракционирования, зарекомендовавшие себя при лечении опухолей различной локализации [2, 3]. Проблема перерыва ЛТ при лечении плоскоклеточных опухолей органов головы и шеи является крайне сложной и дискуссионной. Считается, что он увеличивает вероятность рецидива заболевания – от 0,6 до 2 % на каждый день перерыва свыше трех-пяти дней [15]. Тем не менее одними из ключевых факторов развития острых и поздних лучевых реакций являются объем опухолевого поражения и нерезектабельность новообразования [9, 12, 14]. Как следствие, использование сплит-курсов при ЛТ нерезектабельных опухолей органов головы и шеи является допустимой методикой, позволяющей улучшить переносимость лечения и снизить вероятность развития тяжелых осложнений, а также подвести большую дозу на опухоль [8, 13, 16].

Полученные данные показывают, что проведение одновременной полихимиотерапии больным при ЛТ нерезектабельных опухолей гортани не приносит ожидаемых результатов. Применение

цитостатиков ухудшает переносимость лечения, снижая качество жизни этой тяжелой группы больных. Стоит отметить, что при проведении одновременной химиолучевой терапии несколько выше непосредственный ответ опухоли. Это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса, при использовании иных схем лекарственной радиосенсибилизации.

Использование режима гиперфракционирования ЛТ позволяет добиться полного излечения пациентов в 43 % случаев. Следует отметить экономическую целесообразность данной методики по сравнению с химиолучевым лечением, поскольку не требуется проведение дорогостоящей полихимиотерапии и сопроводительной терапии. Кроме того, самостоятельная лучевая терапия не требует обязательной госпитализации пациента, возможно ее проведение в амбулаторных условиях.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует об эффективности пространственно-временной оптимизации лучевой терапии за счет использования нетрадиционных режимов фракционирования. Необходима дальнейшая разработка средств и методов повышения радиочувствительности нерезектабельного рака гортани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев В.Г., Мардынский Ю.С. Лучевое и комбинированное лечение рака гортани. М., 1998. 116 с.
2. Гоголин Д.В., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А. Результаты применения режима ускоренного гиперфракционирования в лечении немелкоклеточного рака легкого // Сборник работ «Невского радиологического форума». СПб., 2011. С. 55–56.
3. Гуменецкая Ю.В. Нетрадиционные режимы фракционирования при проведении дистанционной лучевой терапии у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 4. С. 63–69.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М., 2014. 250 с.
5. 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.
6. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 2000. С. 346–379.
7. Рожнов В.А., Андреев В.Г., Гулидов И.А., Панкратов В.А., Барышев В.В., Бужкова М.Е., Вдовина С.Н. Паллиативное лечение больных с неоперабельным рецидивным раком гортани // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 3. С. 29–33.
8. Adelstein D., Li Y., Adams G.L., Wagner H.Jr., Kish J.A., Ensley J.F., Schuller D.E., Forastiere A.A. An Intergroup Phase III Comparison of Standard Radiation Therapy and Two Schedules of Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Head and Neck Cancer // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21 (1). P. 92–98.
9. Denaro N., Russi E.G., Merlano M.C. Strategies for non-resectable head and neck cancer // Curr. Treat. Options Oncol. 2013. Vol. 14 (4). P. 492–504. doi: 10.1007/s11864-013-0260-6.
10. Forastiere A.A., Zhang Q., Weber R.S., Maor M.H., Goepfert H., Pajak T.F., Morrison W., Glisson B., Trotti A., Ridge J.A., Thorstad W., Wagner H., Ensley J.F., Cooper J.S. Long-term results of RTOG 91–11: a comparison of three non surgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31 (7). P. 845–852. doi: 10.1200/JCO.2012.43.6097.
11. Fu K.K., Pajak T.F., Trotti A., Jones C.U., Spencer S.A., Phillips T.L., Garden A.S., Ridge J.A., Cooper J.S., Ang K.K. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: First report of RTOG 9003 // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. Vol. 48 (1). P. 7–16.
12. Mouw K.W., Haraf D.J., Stenson K.M., Cohen E.E., Xi X., Witt M.E., List M., Blair E.A., Vokes E.E., Salama J.K. Factors associated with long-term speech and swallowing outcomes after chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2010. Vol. 136 (12). P. 1226–1234. doi: 10.1001/archoto.2010.218.
13. Rosen F. Unresectable, Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer Head and Neck Cancer // Cancer Treat. Res. 2003. Vol. 114. P. 249–273.
14. Russi E., Corvo R., Merlotti A., Alterio D., Franco P., Pergolizzi S., De Sanctis V., Ruvo Redda M.G., Ricardi U., Paiar F., Bonomo P., Merlano M.C., Zurlo V., Chiesa F., Sanguineti G., Bernier J. Swallowing dysfunction in head and neck cancer patients treated by radiotherapy: review and recommendations of the supportive task group of the Italian Association of Radiation Oncology // Cancer Treat. Rev. 2012. Vol. 38 (8). P. 1033–1049. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.04.002.
15. Russo G., Haddad R., Posner M., Machtay M. Radiation treatment breaks and ulcerative mucositis in head and neck cancer // Oncologist. 2008. Vol. 13 (8). P. 886–898. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0024.
16. Volling P., Staar S., Eckel H., Stennert E., Achterrath W., Muller R. Accelerated split-course radiation and simultaneous chemotherapy in patients with unresectable head and neck-cancer // Int. J. Oncol. 1994. Vol. 4 (1). P. 143–149.
17. Yousem D.M., Gad K., Tufano R.P. Resectability issues with head and neck cancer // AJNR. Am. J. Neuroradiol. 2006. Vol. 27 (10). P. 2024–2036.

Поступила 16.09.15
Принята в печать 29.02.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: gordon@mrnc.obninsk.ru. SPIN-код: 2045-4665.

Гулидов Игорь Александрович, профессор, доктор медицинских наук, заведующий отделением дистанционной лучевой терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: iagulidov@mrnc.obninsk.ru. SPIN-код: 2492-5581.

Рожнов Виталий Анатольевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний органов верхних дыхательных путей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: vit@mrnc.obninsk.ru. SPIN-код: 2122-4410.

Андреев Вячеслав Георгиевич, профессор, доктор медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний органов верхних дыхательных путей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: andreev@mrnc.obninsk.ru. SPIN-код: 9163-8490.

Подлесных Наталья Ивановна, врач-радиолог отделения дистанционной лучевой терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Российская Федерация). Тел.: 8 (48439) 9-33-15.

Панкратов Владимир Александрович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний органов верхних дыхательных путей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Российская Федерация). SPIN-код: 4389-6225.

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

RADIATION TREATMENT OF UNRESECTABLE LARYNGEAL CANCER

K.B. Gordon, I.A. Gulidov, V.A. Rozhnov, V.G. Andreev, N.I. Podlesnykh, V.A. Pankratov

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

Abstract

The treatment outcomes of unresectable laryngeal cancer have been presented. The techniques of radiation therapy (RT) alone and concurrent chemoradiotherapy (CRT), as well as the effect of changes in the fractionation regimens on the treatment outcome have been analyzed. No differences in overall survival (OS) and locoregional control (LC) between the RT and CRT techniques were found ($p < 0.8$). There is a trend toward improvement in OS ($p < 0.1$) and LC ($p < 0.05$) in laryngeal cancer patients treated with hyperfractionated radiation therapy.

Key words: laryngeal cancer, radiotherapy, chemoradiation therapy, hyperfractionation.

REFERENCES

1. Andreev V.G., Mardynskij Yu.S. Radiotherapy and combined treatment of laryngeal cancer. M., 1998. 116 p. [in Russian]
2. Gogolon D.V., Mardynskij Yu.S., Gulidov I.A., Results of hyperfractionated accelerated irradiation in the treatment of non-small cell lung cancer // The Abstr. Book of «Nevskij radiological forum». SPb., 2011. P. 55–56. [in Russian]
3. Gumenetskaya Yu.V. Unconventional fractionation external beam radiation therapy for treatment patients with muscle-invasive bladder cancer (review of the literature) // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2012. № 4. P. 63–69. [in Russian]
4. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2012 (morbidity and mortality). M., 2014. 250 p. [in Russian]
5. Muhamedov M.R., Cheremisina O.V., Choyzonov E.L., Kulbakin D.E., Balatskaya L.N., Vasiliev N.V., Gunther V.E. The modern view on complex approach when diagnostic, treating and aftercaring in larynx cancer patients // Rossijskaja otorinolaringologija. 2012. № 3. P. 78–84. [in Russian]
6. Paches A.I. Head and neck tumors. M., 2000. P. 346–379. [in Russian]
7. Rozhnov V.A., Andreev V.G., Gulidov I.A., Pankratov V.A., Baryshev V.V., Buyakova M.E., Vdovina S.N. Palliative treatment of patients with inoperable recurrent laryngeal cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2008. № 3. P. 29–33. [in Russian]
8. Adelstein D., Li Y., Adams G.L., Wagner H.Jr., Kish J.A., Ensley J.F., Schuller D.E., Forastiere A.A. An Intergroup Phase III Comparison of Standard Radiation Therapy and Two Schedules of Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Head and Neck Cancer // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21 (1). P. 92–98.
9. Denaro N., Russi E.G., Merlano M.C. Strategies for non-resectable head and neck cancer // Curr. Treat. Options Oncol. 2013. Vol. 14 (4). P. 492–504. doi: 10.1007/s11864-013-0260-6.
10. Forastiere A.A., Zhang Q., Weber R.S., Maor M.H., Goepfert H., Pajak T.F., Morrison W., Glisson B., Trotti A., Ridge J.A., Thorstad W., Wagner H., Ensley J.F., Cooper J.S. Long-term results of RTOG 91–11: a comparison of three non surgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31 (7). P. 845–852. doi: 10.1200/JCO.2012.43.6097.
11. Fu K.K., Pajak T.F., Trotti A., Jones C.U., Spencer S.A., Phillips T.L., Garden A.S., Ridge J.A., Cooper J.S., Ang K.K. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: First report of RTOG 9003 // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. Vol. 48 (1). P. 7–16.
12. Mouw K.W., Haraf D.J., Stenson K.M., Cohen E.E., Xi X., Witt M.E., List M., Blair E.A., Vokes E.E., Salama J.K. Factors associated with long-term speech and swallowing outcomes after chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2010. Vol. 136 (12). P. 1226–1234. doi: 10.1001/archoto.2010.218.
13. Rosen F. Unresectable, Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer Head and Neck Cancer // Cancer Treat. Res. 2003. Vol. 114. P. 249–273.
14. Russi E., Corvo R., Merlotti A., Alterio D., Franco P., Pergolizzi S., De Sanctis V., Ruvo Redda M.G., Ricardi U., Paiar F., Bonomo P., Merlano M.C., Zurlo V., Chiesa F., Sanguineti G., Bernier J. Swallowing dysfunction in head and neck cancer patients treated by radiotherapy: review and recommendations of the supportive task group of the Italian Association of Radiation Oncology // Cancer Treat. Rev. 2012. Vol. 38 (8). P. 1033–1049. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.04.002.
15. Russo G., Haddad R., Posner M., Machtay M. Radiation treatment breaks and ulcerative mucositis in head and neck cancer // Oncologist. 2008. Vol. 13 (8). P. 886–898. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0024.
16. Volling P., Staar S., Eckel H., Stennert E., Achterrath W., Muller R. Accelerated split-course radiation and simultaneous chemotherapy in patients with unresectable head and neck cancer // Int. J. Oncol. 1994. Vol. 4 (1). P. 143–149.
17. Yousem D.M., Gad K., Tufano R.P. Resectability issues with head and neck cancer // AJNR. Am. J. Neuroradiol. 2006. Vol. 27 (10). P. 2024–2036.

Received 16.09.15
Accepted 29.02.16

ABOUT THE AUTHORS

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, DSc, 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.

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.

Podlesnych Natalya I., 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: mrrc@mrrc.obninsk.ru.

Pankratov Vladimir 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: mrrc@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 4389-6225.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ

И.И. Хусаинова^{1,2}

ГОУ ВПО МЗ РТ «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань¹

ГАОУЗ «Городская клиническая больница № 7», г. Казань²

420012, Казань ул. Бутлерова, 49, e-mail: llyuzovich@mail.ru¹

Аннотация

Цель исследования – улучшение качества обезболивания при онкогинекологических операциях. **Материал и методы.** В исследование была включена 421 пациентка, которым были выполнены простые гистерэктомии. Больные были разделены на 3 группы в соответствии с применяемыми методами анальгезии. Во всех случаях применяли метод мультимодальной сбалансированной анальгезии. В 1-й группе дополнительно использовали продленную эпидуральную анальгезию, 2-я группа была контрольной, без продленной эпидуральной анальгезии. В 3-й группе накануне операции применяли адъювантный анальгетик габапентин в дозе 600 мг. **Результаты.** Выявлено значительное различие интенсивности болевого синдрома в течение первых 72 ч после операции в зависимости от метода анальгезии. При применении методики эпидуральной анальгезии, контролируемой пациенткой, показано снижение интенсивности боли, уменьшение потребности в опиоидных анальгетиках в периоперационном периоде, а также снижение риска развития послеоперационной тошноты и рвоты отмечено при назначении габапентина.

Ключевые слова: гистерэктомия, послеоперационная боль, мультимодальная эпидуральная анальгезия, габапентин.

Уровень травматичности оперативных вмешательств, выполняемых в онкогинекологии, существенно различается – от малоинвазивных лапароскопических операций до обширных радикальных гистерэктомий с резекцией окружающих тканей малого таза [1, 7, 8]. Включение эпидуральной анальгезии (ЭА) как компонента общей анестезии при лапаротомных операциях на органах малого таза и применение контролируемой пациентом эпидуральной анальгезии (КПЭА) после операций (до 3 сут) является эффективным методом контроля интенсивности боли и способом снижения потребности в опиоидных анальгетиках [9].

Успех реабилитации пациентов после хирургических вмешательств зависит от качества обезболивания [2, 3]. В результате изучения механизмов развития послеоперационной боли в современную клиническую практику внедряются новые анальгетики и техники анестезии [5, 6]. Показаниями для назначения препаратов габапентиноидного ряда в качестве адъювантного анальгетика являются не только наличие хронической нейропатической боли, но и необходимость купирования острого болевого синдрома. Применение габапентина накануне операции является эффективным методом контроля предоперационной тревожности. Данный препарат снижает риск развития послеоперационной тошноты и рвоты, а также потребность в опио-

идных анальгетиках в послеоперационном периоде после лапароскопических доступов [4].

Цель исследования – улучшение качества обезболивания при онкогинекологических операциях.

Материал и методы

В исследование включены 421 пациентка, которым были выполнены простые гистерэктомии лапаротомным или лапароскопическим доступом за период с 2014 по 2015 г. в отделении онкогинекологии ГАОУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани. Критериями исключения являлись возраст старше 75 лет; вес более 100 кг.

Пациентки были разделены на 3 группы:

I группа – 129 пациенток, которым была выполнена гистерэктомия лапаротомным доступом, с использованием методов сбалансированной мультимодальной анальгезии с применением продленной ЭА;

II группа – 131 пациентка, которым выполнены подобные операции без применения ЭА;

III группа – 161 пациентка, которым были выполнены лапароскопические гистерэктомии по поводу доброкачественных новообразований, с использованием методов сбалансированной мультимодальной анальгезии с (или без) применением габапентина. Данная группа была поделена на 2

подгруппы: IIIa – 75 пациенток, которым были выполнены лапароскопические гистерэктомии с использованием мультимодальной сбалансированной анальгезии без применения габапентина, IIIб – 86 пациенток, у которых габапентин применялся в качестве адъювантного анальгетика.

Методика эпидуральной анальгезии, использованная в I группе, заключалась в следующем: перед проведением общей анестезии выполняли пункцию и катетеризацию эпидурального пространства на уровне ThIX–LI или LI–LII после катетеризации периферической вены и начала инфузии кристаллоидных растворов. Эпидуральный катетер проводили до уровня Th₁₀ в краниальном направлении, выполняли аспирационную пробу, вводили тест-дозу 3 мл 2 % р-ра лидокаина – 60 мг. Больную поворачивали на спину, получали подтверждение отсутствия спинального блока и приступали к введению местного анестетика – 0,75 % р-ра ропивакаина. Начальная доза составляла 5–10 мл (37,5–75 мг). Эпидуральную анальгезию поддерживали постоянной перфузией 0,1–0,2 % р-ра ропивакаина (4–6 мг/ч, 8–12 мг/ч) с помощью инфузома или эластомерной помпы.

Компоненты общей анестезии были одинаковыми во всех трех группах. Различием было включение в схемы мультимодальной общей анальгезии кетамина во II и III группах, применение эпидуральной анальгезии в I группе как основного анальгетического компонента и добавление адъювантного анальгетика габапентина в IIIб подгруппе накануне операции в дозе 600 мг. Премедикация: Транквезипам в дозе 1 мг – на ночь, накануне операции. Индукция анестезии осуществлялась пропofолом 2 мг/кг и фентанилом в дозе 2–3 мкг/кг. Интубация трахеи проводилась после внутривенного введения сукцинилхолина в дозе 1–2 мг/кг или рокурония бромидом 0,6–0,9 мг/кг. Поддержание анестезии: севофлоран – 0,6–0,8 МАК, фентанил 3,5 мкг/кг, ориентируясь на показатели гемодинамики и целевой уровень BIS – 45–60.

В послеоперационном периоде использовалась мультимодальная анальгезия с применением 1 % раствора парацетамола за 15 мин до конца операции, НПВС (кеторолак), наркотического анальгетика (промедол). Использование продленной эпидуральной анальгезии раствором ропивакаина 1 мг/мл методом КПЭА в I группе. Целевым уровнем обезболивания по ВАШ было не более 3 баллов в покое и движении (при кашле).

Пациенткам всех трех групп проводили оценку болевого синдрома в день поступления (накануне операции), в отделении реанимации после восстановления сознания и в профильном отделении за все время наличия болевого синдрома (до 72 ч). Для пациенток III группы дополнительно определяли уровень реактивной тревожности в день поступления (накануне операции) и утром перед операцией. Применялись следующие методы оценки:

– болевого синдрома: до операции использовали опросник по McGill, а в послеоперационном периоде визуально-аналоговую шкалу (ВАШ);

– предоперационной тревожности: тест Спилберга – Ханина до и после приема габапентина (второй раз утром перед операцией).

Интраоперационно оценивали показатели сердечно-сосудистой системы и сатурации (АД, ЧСС, ЭКГ, SpO₂), газы периферической крови (рСО₂, рО₂), кислотно-щелочного состояния (рН, ВЕ), а также средний уровень глюкозы до и во время операции, которые оставались в пределах физиологических значений.

Результаты и обсуждение

Во всех группах у пациенток не выявилась склонность к компоненту нейропатической боли. Согласно опроснику McGill до операции выраженную боль испытывали пациентки I и II групп – $3,8 \pm 1,6$ и $3,2 \pm 1,5$ соответственно, что объясняется наличием онкологического процесса. В III группе интенсивность боли до операции была низкой – $0,5 \pm 0,10$ балла.

При оценке предоперационной тревожности в III группе было выявлено, что пациентки обеих групп проявляли преимущественно низкую и умеренную личностную тревогу, умеренную и высокую реактивную тревогу. Прием габапентина снижал уровень реактивной тревоги более чем в два раза (на 52,8 %) в IIIб подгруппе перед операцией ($p < 0,05$).

Потребность в опиоидных анальгетиках во время оперативных вмешательств отличалась в I и II группах. На фоне отсутствия эпидуральной блокады у II группы дозы компонентов общей анестезии повышались. Они были достоверно выше по ангионоцицептивным компонентам анестезии: по фентанилу на 60 % ($p < 0,05$) + дополнительно вводился неопиоидный анальгетик кетамин.

При оценке интраоперационной потребности в анальгетиках выявилось, что на фоне отсутствия Габапентина у больных IIIa подгруппы дозы компонентов общей анестезии повышались по сравнению с использованными в IIIб подгруппе. Они были достоверно выше по фентанилу – на 25 % ($p < 0,05$) и незначительно по кетамину – на 12 % ($p < 0,05$).

Несмотря на отсутствие различий между I и II группами в объеме проводимых оперативных вмешательств (простые гистерэктомии), выраженность боли во II группе была выше на 50 % по сравнению с I группой – $2,1 \pm 1,4$ и $4,0 \pm 2,0$ балла соответственно согласно опроснику ВАШ в послеоперационном периоде (после восстановления сознания). Схожие результаты были получены при обработке данных интенсивности боли по ВАШ при кашле в течение 72 ч после операции. Выраженность боли во II группе была на 25–30 % выше на протяжении всего периода наблюдения.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что используемые методы сбалансированной мультимодальной анестезии с применением ЭА позволяют не только эффективно снижать выраженность болевого синдрома в покое и при кашле после операции, но и предупредить его развитие с момента перевода пациента из операционной на протяжении 72 ч после операции. Полученное преимущество становится возможным благодаря назначению местных анальгетиков эпидурально сразу после перевода пациента из операционной, не дожидаясь восстановления сознания. В то время как назначение опиатов по требованию предполагает наличие ясного сознания пациента и продуктивный контакт с ним, что возможно лишь после полного пробуждения.

В III группе интенсивность боли в покое после пробуждения была выше в подгруппе IIIa на 9 % и соответствовала $2,2 \pm 1,6$ балла, в IIIб подгруппе – $2,0 \pm 1,1$ балла. В обеих подгруппах отмечено одинаковое снижение интенсивности боли через 4, 12 и 24 ч после операции на фоне интраоперационной анальгетической терапии парацетамолом. Интенсивность боли при кашле после пробуждения и через 4, 12, 24 ч также была ниже в IIIб подгруппе. Расход промедола между подгруппами в первые сутки после операции отличался на 15,4 % и был выше в IIIa подгруппе, в среднем – 65 ± 30 мг в IIIa подгруппе и 55 ± 20 мг в IIIб подгруппе.

Из всех нежелательных явлений в III группе наиболее часто встречались тошнота и легкая седация. У пациенток IIIб подгруппы, где была применена мультимодальная анальгезия с добавлением габапентина, зарегистрировано меньше нежелательных явлений, возможно, за счет тормозного действия габапентина на триггерные зоны головного мозга.

Таким образом, у больных всех сравниваемых групп отмечена низкая оценка по опроснику нейропатической боли, что свидетельствует об отсутствии склонности к нейропатическому компоненту боли у пациенток, которым планируется выполнение гистерэктомий. Больные, которым была проведена эпидуральная анальгезия, за первые сутки послеоперационного периода испытывали меньше боли как в покое, так и при кашле. Анализ применения Габапентина позволяет предположить, что снижение предоперационной тревожности и стрессорного ответа во время операции снижает восприятие боли после операции. В то же время обезболивающий эффект препарата значимо снижает расход анальгетиков в периоперационном периоде. У пациенток, получавших Габапентин, проявления послеоперационной тошноты и рвоты были ниже на 33 %, у них наблюдались меньше нежелательных явлений после операции и более низкая оценка боли в покое и при кашле в течение первых 24 ч после операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Божман Я.В. Руководство по онкогинекологии. М., 2012. 464 с.
2. Голуб И.Е. Хирургический стресс и обезболивание. Иркутск, 2005. 201 с.
3. Кукушкин М.Л. Общая патология боли. Руководство для врачей. М., 2004. 140 с.
4. Chang C.Y., Challa C.K., Shan J., Eloy J.D. Gabapentin in acute pain management // Biomed. Res. Int. 2014;631756. doi: 10.1155/2014/631756.
5. Gerbershaden M.U., Aduckathil S., van Wijck A.J., Peelen L.M., Kalkman C.J., Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: A Prospective Cohort Study Comparing 179 Surgical Procedures // Anaesthesiology. 2013. Vol. 118 (4). P. 934-944. doi: 10.1097/ALN.0b013e31828866b3.
6. Griensven H., Strong J., Unruh A. Pain. A textbook for health professionals. 2nd Edition. Elsevier. Churchill Livingstone, 2014. 430 p.

7. Lim P.C., Crane J.T., English E.J., Farnam R.W., Garza D.M., Winter M.L., Rozeboom J.L. Multicenter analysis comparing robotic, open, laparoscopic, and vaginal hysterectomies performed by high-volume surgeons for benign indications // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2016. Vol. 133 (3). P. 359–364. doi: 10.1016/j.ijdo.2015.11.010.

8. Mamitz S., Kohler C. Current therapy of patients with endometrial carcinoma. A critical review // Strahlenther. Onkol. 2012. Vol. 188 (1). P. 12–20. Doi: 10.1007/s00066-011-0004-0.

9. Postoperative pain management – good clinical practice. General recommendations and principles for successful pain management. General recommendations and principles for successful pain management. Produced with the consultations with the Europeans Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy / Eds. N. Rawal, J. Andres, B.J. Fischer. 2005, 57 p.

Поступила 6.02.16

Принята в печать 16.03.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Хусаинова Илюза Ильгизовна, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, медицины катастроф, Казанский государственный медицинский университет (г. Казань, Российская Федерация). E-mail: Ilyuzovich@mail.ru

Автор данной статьи подтвердила отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

COMPARATIVE ASSESSMENT OF ANESTHESIA METHODS FOR GYNECOLOGIC SURGERY

I.I. Khusainova^{1,2}

Kazan State Medical University, Kazan¹

Municipal Clinical Hospital № 7, Kazan²

49, Butlerova Street, 420012, Kazan, e-mail: Ilyuzovich@mail

Abstract

The purpose of the study: to improve the quality of anesthesia for gynecologic cancer surgery. **Materials and methods.** The study included 421 patients who underwent a routine hysterectomy. The patients were divided into 3 groups with respect to analgesic method. The method of multimodal balanced analgesia was used in all cases. Group I patients additionally received epidural analgesia. Group II patients did not receive epidural analgesia (the control group). Group III patients received 600 mg of gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia. **Results.** A significant difference in pain intensity within the first 72 hours after surgery between 3 groups of patients was found. Oral gabapentin as an adjunct to patient-controlled epidural analgesia provided efficient pain relief, reduction in the need for opioid analgesics in the perioperative period, as well as reduction in the incidence of postoperative nausea and vomiting after surgery.

Key words: hysterectomy, postoperative pain, multimodal epidural analgesia, gabapentin.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bohman Ja.V. Guidance by oncogynecology. M., 2012. 464 p. [in Russian]
2. Golub I.E. Surgical stress and pain relief. Irkutsk., 2005. 201 p. [in Russian]
3. Kukushkin M.L. General pathology of pain. Guidelines for physicians. M., 2004. 140 p. [in Russian]
4. Chang C.Y., Challa C.K., Shan J., Eloy J.D. Gabapentin in acute pain management // Biomed. Res. Int. 2014;631756. doi: 10.1155/2014/631756.
5. Gerbershaden M.U., Aduckathil S., van Wijck A.J., Peelen L.M., Kalkman C.J., Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: A Prospective Cohort Study Comparing 179 Surgical Procedures // Anaesthesiology. 2013. Vol. 118 (4). P. 934-944. doi: 10.1097/ALN.0b013e31828866b3.
6. Griensven H., Strong J., Unruh A. Pain. A textbook for health professionals. 2nd Edition. Elsevier. Churchill Livingstone, 2014. 430 p.
7. Lim P.C., Crane J.T., English E.J., Farnam R.W., Garza D.M., Winter M.L., Rozeboom J.L. Multicenter analysis comparing robotic, open, laparoscopic, and vaginal hysterectomies performed by high-volume surgeons for benign indications // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2016. Vol. 133 (3). P. 359–364. doi: 10.1016/j.ijdo.2015.11.010.
8. Mamitz S., Kohler C. Current therapy of patients with endometrial carcinoma. A critical review // Strahlenther. Onkol. 2012. Vol. 188 (1). P. 12–20. Doi: 10.1007/s00066-011-0004-0.
9. Postoperative pain management – good clinical practice. General recommendations and principles for successful pain management. General recommendations and principles for successful pain management. Produced with the consultations with the Europeans Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy / Eds. N. Rawal, J. Andres, B.J. Fischer. 2005, 57 p.

Received 6.02.16
Accepted 16.03.16

ABOUT THE AUTHOR

Khusainova Ilyuza I., Lecturer, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Medicine of Accidents, Kazan State Medical University (Kazan, Russian Federation). E-mail: Ilyuzovich@mail.ru

Author declare lack of the possible conflicts of interests

РОЛЬ МИКРООКРУЖЕНИЯ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Окладникова, Т.Г. Рукша

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск
660022, г. Красноярск, ул. П. Железняка, 1, e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Аннотация

Рак поджелудочной железы обладает быстрым инвазивным ростом, ранней склонностью к метастазированию и плохо поддается химиотерапии. Использование таргетных препаратов пока не позволило добиться значительных успехов в борьбе с раком поджелудочной железы. Одним из перспективных направлений молекулярной онкологии последних лет является изучение микроокружения опухоли для осуществления целенаправленного воздействия. В представленном обзоре обсуждаются морфо-функциональные особенности микроокружения опухоли поджелудочной железы, а также механизмы межклеточных коммуникаций. Изучение данной темы актуально для разработки новых методов терапии рака поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, микроокружение опухоли.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является крайне агрессивной опухолью с 5-летней выживаемостью менее 5 % [16, 23]. Высокий уровень запущенности (среднероссийский показатель – 59,4 %, а по некоторым регионам – до 80 %), быстрая и стойкая инвалидизация, низкая (от 4 до 12 мес) продолжительность жизни у больных, не получавших специальное лечение, высокая летальность (42,8 %) позволяют рассматривать РПЖ как актуальную проблему современной онкологии [3]. Как ожидается, в следующем десятилетии в США РПЖ станет второй по значимости причиной смерти от онкологических заболеваний [17]. Такие неутешительные прогнозы обусловлены поздней диагностикой РПЖ, связанной с длительным скрытым течением заболевания, склонностью к метастазированию, а также малой эффективностью лечения [23]. Последнее обстоятельство ведет к поиску новых подходов в подавлении опухолевого роста – созданию принципиально новых препаратов, влияющих на генетические механизмы развития опухоли, метаболические изменения в опухолевых клетках, ферментов, обладающих противоопухолевой активностью [15, 16, 17]. Использование таргетных препаратов, направленных на молекулярные изменения в раковых клетках, позволило добиться значительных успехов в лечении меланомы, колоректального рака, рака легких, чего, к сожалению, не наблюдается при РПЖ [16, 23].

С этих позиций одним из перспективных направлений онкологии является изучение микроокружения опухоли [16, 21, 44, 49]. Микроокружение (МО) способствует развитию гипоксии и гиповаскуляризации опухоли, играет ключевую роль в инвазивном росте и метастазировании аденокарциномы поджелудочной железы [13, 21, 40]. По мнению M.V. Apte (2013), неудачи в лечении РПЖ могут быть связаны с игнорированием влияния МО на рост опухоли; его изучение поможет существенно повысить эффективность терапии РПЖ [7]. Интерес к проблеме МО при РПЖ можно проследить и по названиям отечественных и зарубежных публикаций: «Микроокружение опухоли – темная лошадка в противоопухолевой химиотерапии» [1], «Pancreatic cancer: The microenvironment needs attention too!» [6], «Tumor microenvironment – Achilles heel of pancreatic cancer?» [23].

Микроокружение опухоли представляет собой среду, окружающую ткань новообразования, в которой происходит взаимодействие клеточных и внеклеточных элементов. Стромальное МО опухоли поджелудочной железы включает несколько типов клеток, основные из которых: панкреатические звездчатые клетки, эндотелиальные клетки, фибробласты, нервные клетки, клетки воспаления и внеклеточный матрикс, формирующие выраженную десмопластическую реакцию, которая является характерным признаком РПЖ [6, 21, 57, 60]. Последние исследования показывают, что строма

опухоли – это не пассивная опора для опухолевых клеток, а активный участник канцерогенеза [13, 15, 35, 40].

Панкреатические звездчатые клетки (ПЗК) человека впервые были описаны N. Watari в 1982 г., а в 1998 г. M.G. Bachem и M.V. Apte получили культуру ПЗК животных и человека. Это открытие позволило получить клетки для дальнейшего исследования их функции и оценки роли стромы поджелудочной железы в развитии рака. Происхождение ПЗК до конца не изучено. Вероятно, что они имеют мезенхимальное, энтодермальное и нейроэктодермальное происхождение. В состоянии покоя в здоровых тканях ПЗК составляют около 4–7 % от популяции клеток поджелудочной железы. Они локализуются вокруг мелких сосудов и протоков поджелудочной железы и являются основными клетками, отвечающими за поддержание нормальной гистологической структуры органа [5]. Последнее свойство реализуется за счет способности ПЗК экспрессировать матриксные металлопротеиназы (ММП) 2, 9 и 13, участвующие в деградации экстрацеллюлярного матрикса, и тканевые ингибиторы металлопротеиназ 1 и 2, которые ингибируют активность ММП. Таким образом поддерживается баланс между синтезом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса в тканях здоровой поджелудочной железы [13, 60]. Кроме этого, отмечается способность ПЗК к пролиферации, миграции, синтезу и секреции белков экстрацеллюлярного матрикса: коллагена, фибронектина и ламинина [7, 60]. Переход ПЗК из состояния покоя в активное состояние (активные миофибробласты) происходит под влиянием различных эндогенных веществ, среди которых ведущую роль играют трансформирующий фактор роста $\beta 1$, тромбоцитарный фактор роста, фактор некроза опухоли- α , фактор роста гепатоцитов, интерлейкины. Их активация наблюдается под действием алкоголя, эндотоксинов, при острых или хронических воспалительных процессах в поджелудочной железе [5, 7, 37]. По принципу аутокринной регуляции выработка вышеперечисленных факторов может приводить к продолжению активации ПЗК [11, 57]. Активированные ПЗК взаимодействуют с опухолевыми клетками, способствуя их миграции, пролиферации и ингибируя апоптоз [6, 36, 60]. В 2008 г. исследования *in vivo* двух независимых групп ученых США и Австралии показали, что совместное введение мышам клеток опухоли поджелудочной железы и ПЗК способствовало образованию более крупных опухолей с высокой плотностью раковых клеток и быстрым метастазированием, а также переходу звездчатых клеток поджелудочной железы в активное состояние и прогрессированию фиброза [26, 57]. Участие ПЗК в прогрессировании фиброза поджелудочной железы позднее было подтверждено в других исследованиях [5, 6, 13].

Помимо опухолевых клеток, мишенью для ПЗК могут служить эндотелиальные и нервные клетки, β -клетки островков Лангерганса, что ведет к ангиогенезу, нейрогенезу, дисфункции β -клеток и их апоптозу. Влияние ПЗК на иммунную систему проявляется в индуцировании апоптоза Т-лимфоцитов, уменьшении Т-клеточного инфильтрата, что позволяет защитить клетки опухоли от иммунного надзора и приводит к прогрессированию РПЖ [36]. Этому также способствует особенность ПЗК стимулировать пролиферацию клеток поджелудочной железы посредством секреции периостина (остеобласт-специфического фактора 2) [35, 57]. В 2007 г. M. Erkan et al. доказали, что у больных РПЖ, имеющих повышенную экспрессию периостина, наблюдаются снижение показателей выживаемости [22]. В свою очередь, клетки опухоли действуют на ПЗК, вызывая пролиферацию и миграцию последних, участвуют в производстве и деградации внеклеточного матрикса [6, 36, 57]. Опыты *in vitro* доказали способность клеток опухоли индуцировать синтез коллагена I, V типов и фибронектина звездчатыми клетками, что может способствовать опухолевой прогрессии [8, 60]. Синтез коллагена стимулируется фактором некроза опухоли- α и интерлейкином-10; ингибирование синтеза происходит в ответ на активацию интерлейкина-6 [37].

В последних исследованиях отмечается важная роль ПЗК в процессе метастазирования опухоли. Мигрируя совместно со злокачественными клетками опухоли, звездчатые клетки играют роль важного благоприятного фактора для успешной инвазии и пролиферации опухолевых клеток. Вероятно, что ПЗК через секрецию цитокинов вовлекают местные стромальные клетки в метастатические узлы и тем самым стимулируют рост опухоли [60]. Транскрипционным регулятором ПЗК является витамин-Д-рецептор, экспрессированный в ядрах клеток стромы опухоли поджелудочной железы. Лиганды витамин-Д-рецептора способствуют торможению пролиферации ПЗК. Это приводит к уменьшению фиброза и воспалению в ткани поджелудочной железы и одновременно подавляет сигнальные пути поддержания опухолевого роста, что было доказано M.H. Sherma et al. на моделях экспериментального панкреатита у мышей [52].

Второй важной клеточной составляющей МО РПЖ являются **фибробласты**. Переходу нормальных фибробластов в опухоль-ассоциированные фибробласты (ОАФ) могут способствовать клетки опухоли поджелудочной железы. Механизм этого преобразования до конца не изучен. Среди факторов, способствующих образованию ОАФ, выделяют ростовые факторы и секрецию мРНК клетками опухоли [24, 45]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что ОАФ способствуют росту опухоли, активно взаимодействуя с раковыми клетками. К механизмам канцерогенеза, которые

поддерживаются ОАФ, относят увеличение ангиогенеза, пролиферацию и инвазию опухоли, а также ингибирование апоптоза опухолевых клеток [11, 12, 44]. Эти эффекты опосредованы через экспрессию и секрецию многочисленных факторов роста, интерлейкины и белки внеклеточного матрикса, такие как трансформирующий фактор роста β , ММП, фактор роста фибробластов 2, белки скелетон и палладин [12, 44]. Немаловажная роль в этом процессе отводится фибробласт-активирующему белку (ФАБ), относящемуся к семейству сериновых протеаз. Впервые он был выделен как белок, экспрессированный на мембране клеток астроцитомы и саркомы [30]. Работы последних лет убедительно доказывают роль ФАБ в канцерогенезе [30, 33]. Высокая экспрессия этого белка в фибробластах и клетках опухоли была убедительно связана с выраженной десмоплазией и худшим прогнозом выживания больных, страдающих РПЖ [32, 53]. Второй белок, участвующий в канцерогенезе и вырабатываемый фибробластами МО опухоли, — остеонектин. Это кислый секретлируемый белок, богатый цистеином, который синтезируется многими типами клеток и в здоровом организме принимает участие в процессах заживления ран, миграции клеток и межклеточном взаимодействии. Выявлена его экспрессия и в опухолевых тканях. Низкий уровень экспрессии остеонектина определяется при раке яичников, колоректальном раке и РПЖ [4]. Избыточная экспрессия остеонектина в клетках МО опухоли поджелудочной железы способствует ингибированию ангиогенеза и стимулирует клетки опухоли к инвазии и метастазированию [41]. В рандомизированных исследованиях доказана связь между сверхэкспрессией остеонектина и низкой выживаемостью больных РПЖ, что свидетельствует о прогностической значимости этого белка [54]. Ограничение его экспрессии гемцитабином приводило к увеличению отдаленной выживаемости [54]. Выявление гиперэкспрессии остеонектина в раковых клетках при РПЖ, напротив, не влияет на показатели [28].

Взаимосвязь между ПЗК и ОАФ была установлена при совместном культивировании этих клеток со злокачественными клетками РПЖ, что приводило к увеличению инвазивных свойств опухоли [50]. Однако не все так однозначно в отношении роли фибробластов в канцерогенезе РПЖ. В обзорной статье A. Neesse et al. приводят данные, что ОАФ могут скорее сдерживать, чем поощрять, рост опухоли [40]. Более того, в другом исследовании было выявлено, что фиброз, наблюдаемый как на ранних, так и на поздних стадиях развития РПЖ, связан с повышением уровня коллагена 1-го типа, миофибробластов и выполняет защитную роль. Высокие уровни ОАФ связаны с более позитивным прогнозом у больных [43]. В целом ясного ответа на вопрос о роли ОАФ при РПЖ на сегодняшний день нет. Стоит отметить, что терапевтические под-

ходы, направленные на модуляцию функциональной роли ОАФ, требуют тщательного анализа.

Иммунные/воспалительные клетки являются составной частью стромального МО опухоли поджелудочной железы и способствуют прогрессии опухоли, устойчивости ее к химиотерапии и метастазированию [25, 38]. Исследование воспалительных (иммунных) инфильтратов стромы РПЖ у людей показало присутствие в них макрофагов, тучных клеток и Т-лимфоцитов [25, 38, 56]. Как известно, предшественниками макрофагов являются моноциты, циркулирующие в периферической крови. Под действием хемоаттрактантов, таких как фактор роста эндотелия сосудов, тромбоцитарный фактор роста, эндотелин, происходит их миграция в ткань опухоли [9]. Здесь макрофаги претерпевают существенные фенотипические изменения, отражающиеся на их функциях. Активированные под действием Т-лимфоцитов хелперов 1-го типа (Th1) макрофаги 1-го типа (классический путь активации) приобретают способность активно фагоцитировать и подавлять рост опухоли, в то время как макрофаги 2-го типа, активированные по альтернативному пути (под действием Т-лимфоцитов хелперов 2-го типа — Th2), могут способствовать опухолевой прогрессии [2, 27]. Проопухолевые эффекты макрофагов 2-го типа могут быть сведены к стимуляции ангиогенеза, облегчению инвазии и метастазирования опухоли, подавлению противоопухолевого иммунного ответа и защите опухолевых клеток от химиотерапии [2, 38]. При исследовании клеточного состава МО опухоли определялись как макрофаги 1-го типа, локализованные в хорошо оксигенированных участках, так и 2-го типа, с преобладающим нахождением в области гипоксии [14, 27]. Данные последних лет показывают возможность преобразования противоопухолевых макрофагов 1-го типа, выявляемых при хроническом панкреатите или в доклинической стадии развития опухоли, в проопухолевые макрофаги при прогрессировании роста злокачественной ткани [27]. Участие опухоль-ассоциированных макрофагов в формировании выраженной десмопластической реакции стромы через активацию ПЗК было доказано в исследовании A. Schmid-Kotsas et al. [51]. Существуют данные, что блокада хемокиновых рецепторов CCR1, экспрессированных макрофагами в МО опухоли, снижает процессы образования фиброза наряду с повышением продолжительности жизни [42].

Анализ субпопуляций Т-лимфоцитов, полученных из инфильтратов стромы, выявил наличие CD4⁺ (относительное увеличение числа), CD3⁺, CD45⁺; CD8⁺, продуцирующих ИФН- γ , а также Т-хелперов, продуцирующих ИЛ-17 [56]. Однако наличие этих клеток в МО опухоли еще не свидетельствует об их активной борьбе с опухолью, что вполне можно было бы ожидать, учитывая функции иммунной системы. Последние исследования

показали недостаточную эффекторную функцию Т-лимфоцитов вследствие их функционального истощения, возникающего из-за часто повторяющегося действия агрессивных факторов [56]. Исследования последних лет, посвященные изучению клеток иммунной системы в МО опухоли, доказали корреляционную связь между выживаемостью пациентов и содержанием макрофагов (CD68+, CD163+, CD204+), нейтрофилов (CD66b+) в МО опухоли [29, 55]. Индуцировать иммунную толерантность в МО опухоли способны экзосомы, выделяемые клетками опухоли, Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, что ведет к опухолевой инвазии и метастазированию [58]. Этот процесс может опосредоваться через подавление эффекторной функции CD8+Т-клеток и NK-клеток, что показано в различных исследованиях [34].

Десмоплазия. При РПЖ строма занимает до 90 % объема опухоли и, с одной стороны, ограждает здоровые ткани от инвазии злокачественных клеток, с другой – является барьером для проникновения лекарственных препаратов [15, 21, 47, 57, 60]. Такое значительное формирование плотного стромального компонента носит название десмоплазии или десмопластической реакции [27]. Именно в выраженной стромальной реакции заключается уникальность гистологической структуры РПЖ. Как было сказано выше, в развитии десмоплазии играют важную роль клетки МО опухоли. Изучение влияния ростовых факторов на этот процесс доказало активное участие фактора роста гепатоцитов (ФРГ). Несмотря на то, что с момента его открытия прошло более 25 лет [39], роль этого фактора остается не до конца выясненной. ФРГ представляет гликопротеин и вырабатывается стромальными клетками мезенхимального происхождения. Являясь сильным митогенным фактором, ФРГ стимулирует регенерацию ткани печени, легких, активирует пролиферацию эпителиоцитов, меланоцитов, кардиомиоцитов и клеток эндотелия сосудов [39]. Реакция клеток на ФРГ инициируется связыванием с его специфическим рецептором – трансмембранной тирозинкиназой, кодируемой протоонкогеном *c-Met*. Однако гиперактивация этого пути через сверхэкспрессию ФРГ клетками МО опухоли и *c-Met*-рецептора на клетках опухоли приводит к усилению активности различных сигнальных путей, способствующих прогрессированию злокачественного процесса [20]. Исследования L.W. Qian et al. показали, что экспрессия ФРГ в стромальных тканях коррелировала с усилением инвазии раковых клеток поджелудочной железы только при высокой экспрессии *c-Met* [46]. Поэтому модуляция активности *c-Met* может препятствовать дальнейшему развитию рака и подавлению метастазирования [10, 20]. Участие ФРГ в развитии десмоплазии в опухоли до сих пор не ясно и может заключаться в усилении активности различных ростовых факторов, таких

как трансформирующий фактор роста $\beta 1$, тромбоцитарный фактор роста, фактор некроза опухоли- α и интерлейкинов-1 и 6, что будет приводить к активации ПЗК с поддержанием выраженной десмопластической реакции [48].

В последние годы активно исследуется вопрос о степени выраженности десмопластической реакции в метастазах. С.С. Whatcott et al. при исследовании уровня маркеров десмоплазии при РПЖ отметили их повышение как в первичной опухоли, так и в отдаленных метастазах [59]. Изучение механизмов развития фиброзных изменений в метастазах, определение степени участия в этих процессах клеток МО позволит с большим успехом применять химиотерапевтические препараты [59].

Большое число исследований последних лет было посвящено изучению значения **экстрацеллюлярного матрикса** МО в росте и инвазии опухоли. Экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) представляет собой не клеточную составляющую, состоящую из волокнистых белков, полисахаридов (гиалуроновая кислота), гликопротеинов (фибронектин) и воды. ЭЦМ играет важную роль в дифференциации, ремоделировании и гомеостазе здоровых органов [23]. Состав ЭЦМ не является постоянным, а может меняться в зависимости от воздействия внешних факторов, состояния окружающих клеток, наличия опухолевого процесса [21, 49]. В тканях поджелудочной железы в поддержании нормальной структуры ЭЦМ принимают участие ПЗК и фибробласты, вырабатывающие и организующие коллаген I и III типов, фибронектин, ламинин, эластин и гиалуроновую кислоту [7, 33, 49, 60]. При РПЖ компоненты внеклеточного матрикса претерпевают структурные и функциональные изменения и начинают активно участвовать в развитии опухоли [21, 31]. В частности, выявлено участие коллагена I типа в развитии резистентности к гемцитабину, используемому для лечения РПЖ [19], коллагена V типа в прогрессировании опухолевого процесса [8]. Повышение гиалуроновой кислоты в строме РПЖ приводит к значительному повышению давления интерстициальной жидкости, что в конечном итоге приводит к гиповаскуляризации и снижению сосудистой проницаемости в опухоли [31].

Понимание роли стромальных компонентов МО в опухолевой прогрессии имеет важное значение для разработки новых методов терапии РПЖ. К приоритетным направлениям относятся влияние на активность ПЗК и фибробластов [11, 16, 18, 35], активация клеток иммунной системы в МО опухоли [13, 17], влияние на компоненты ЭЦМ [23, 49], внутриклеточные сигнальные пути [13, 24, 47], клеточный метаболизм [13, 16, 17]. Учитывая выраженность десмоплазии при РПЖ, а также ее двойственную роль в прогрессии злокачественного процесса, интерес представляют механизмы, модулирующие ее состояние, а не простое ее уничтожение [11, 47].

Таким образом, опухолевое МО представляет гетерогенную систему, состоящую из различных типов клеток, белковых молекул. РПЖ характеризуется специфической десмопластической реакцией, выражающейся в формировании значительного стромального компонента. Эта особенность привела к тому, что исследования МО РПЖ начались одними из первых по сравнению с исследованиями других злокачественных новообразований. Срав-

нительно недавно начался новый этап в понимании функциональной роли МО, заключающийся в выявлении его новых противоопухолевых качеств, что отдалает перспективу использования МО в качестве мишени для терапевтических интервенций. Дальнейшее исследование МО необходимо для лучшего понимания механизмов развития злокачественных новообразований, а также для разработки новых терапевтических стратегий при РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ельникова А.А. Микроокружение опухоли – темная лошадка в противоопухолевой химиотерапии // Здоровье и образование в XXI веке. 2015. Т. 17, № 1. С. 84–86.
2. Монастырская Е.А., Лямина С.В., Малышев И.Ю. М1 и М2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и патологии // Патогенез. 2008. Т. 6, № 4. С. 31–39.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. 235 с.
4. Alachkar H., Santhanam R., Maharry K., Metzeler K.H., Huang X., Kohlschmidt J., Mandler J.H., Benito J.M., Hickey C., Neviani P., Dorrance A.M., Anghelina M., Khalife J., Tarighat S.S., Volinia S., Whitman S.P., Paschka P., Hoellerbauer P., Wu Y.Z., Han L., Bolon B.N., Blum W., Mrózek K., Carroll A.J., Perrotti D., Andreeff M., Caligiuri M.A., Konopleva M., Garzon R., Bloomfield C.D., Marcucci G. SPARC promotes leukemic cell growth and predicts acute myeloid leukemia outcome // J. Clin. Invest. 2014. Vol. 124 (4). P. 1512–1524. doi: 10.1172/JCI70921.
5. Apte M.V., Pirola R.C., Wilson J.S. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells // Antioxid. Redox. Signal. 2011. Vol. 15 (10). P. 2711–2722. doi: 10.1089/ars.2011.4079.
6. Apte M.V., Xu Z., Pothula S., Goldstein D., Pirola R.C., Wilson J.S. Pancreatic cancer: The microenvironment needs attention too! // Pancreatol. 2015. Vol. 15 (4 Suppl). S. 32–38. doi: 10.1016/j.pan.2015.02.013.
7. Apte M.V., Wilson J.S., Lugea A., Pandolfi S.J. A starring role for stellate cells in the pancreatic cancer microenvironment // Gastroenterology. 2013. Vol. 144 (6). P. 1210–1219. doi: 10.1053/j.gastro.2012.11.037.
8. Berchtold S., Grünwald B., Krüger A., Reithmeier A., Hähl T., Cheng T., Feuchtinger A., Born D., Erkan M., Kleeff J., Esposito I. Collagen type V promotes the malignant phenotype of pancreatic ductal adenocarcinoma // Cancer Lett. 2015. Vol. 356 (2 Pt B). P. 721–732. doi: 10.1016/j.canlet.2014.10.020.
9. Bosco M.C., Puppo M., Blengio F., Fraone T., Cappello P., Giovarelli M., Varesio L. Monocytes and dendritic cells in a hypoxic environment: Spotlights on chemotaxis and migration // Immunobiology. 2008. Vol. 213 (9–10). P. 733–749. doi: 10.1016/j.imbio.2008.07.031.
10. Brandes F., Schmidt K., Wagner C., Redekopf J., Schlitt H.J., Geissler E.K., Lang S.A. Targeting cMET with INC280 impairs tumour growth and improves efficacy of gemcitabine in a pancreatic cancer model // BMC Cancer. 2015. Vol. 15. P. 71. doi: 10.1186/s12885-015-1064-9.
11. Brennen W.N., Isaacs J.T., Denmeade S.R. Rationale behind targeting fibroblast activation protein-expressing carcinoma-associated fibroblasts as a novel chemotherapeutic strategy // Mol. Cancer Ther. 2012. Vol. 11 (2). P. 257–266. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0340.
12. Brentnall T.A. Arousal of cancer-associated stromal fibroblasts: palladin-activated fibroblasts promote tumor invasion // Cell Adh. Migr. 2012. Vol. 6 (6). P. 488–494. doi: 10.4161/cam.21453.
13. Buscail L., Bournet B., Dufresne M., Torrisani J., Cordelier P. Advance in the biology of pancreatic of cancer // Bull. Cancer. 2015. Vol. 102 (6 Suppl 1). S53–61. doi: 10.1016/S0007-4551(15)31218-2.
14. Casazza A., Laoui D., Wenes M., Rizzolio S., Bassani N., Mambretti M., Deschoemaeker S., Van Ginderachter J.A., Tamagnone L., Mazzone M. Impeding macrophage entry into hypoxic tumor areas by Sema3A/Nrp1 signaling blockade inhibits angiogenesis and restores antitumor immunity // Cancer Cell. 2013. Vol. 24 (6). P. 695–709. doi: 10.1016/j.ccr.2013.11.007.
15. Cid-Arregui A., Juarez V. Perspectives in the treatment of pancreatic adenocarcinoma // World J. Gastroenterol. 2015. Vol. 21 (31). P. 9297–9316. doi: 10.3748/wjg.v21.i31.9297.
16. Chiorean E.G., Coveley A.L. Pancreatic cancer: optimizing treatment options, new, and emerging targeted therapies // Drug Des. Devel. Ther. 2015. Vol. 9. P. 3529–3545. doi: 10.2147/DDDT.S60328.
17. Cohen R., Neuzillet C., Tijeras-Raballand A., Faivre S., de Gramont A., Raymond E. Targeting cancer cell metabolism in pancreatic adenocarcinoma // Oncotarget. 2015. Vol. 6 (19). P. 16832–16847.
18. Coleman S.J., Chioni A.M., Ghallab M., Anderson R.K., Lemoine N.R., Kocher H.M., Grose R.P. Nuclear translocation of FGFR1 and FGF2 in pancreatic stellate cells facilitates pancreatic cancer cell invasion // EMBO Mol. Med. 2014. Vol. 6 (4). P. 467–481. doi: 10.1002/emmm.201302698.
19. Dangi-Garimella S., Sahai V., Ebine K., Kumar K., Munshi H.G. Three-dimensional collagen I promotes gemcitabine resistance in vitro in pancreatic cancer cells through HMG2-dependent histone acetyltransferase expression // PLoS One. 2013. Vol. 8 (5):e64566. doi: 10.1371/journal.pone.0064566.
20. Delitto D., Vertes-George E., Hughes S.J., Behrns K.E., Trevino J.G. C-Met signaling in the development of tumorigenesis and chemoresistance: potential applications in pancreatic cancer // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20 (26). P. 8458–8470. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8458.
21. Drijck C.R., Tod J., Loeffler A.G., Liu Y., Thomas G.J., Eliceiri K.W., Kao W.J. Periductal stromal collagen topology of pancreatic ductal adenocarcinoma differs from that of normal and chronic pancreatitis // Mod. Pathol. 2015. Vol. 28 (11). P. 1470–1480. doi: 10.1038/modpathol.2015.97.
22. Erkan M., Kleeff J., Gorbachevski A., Reiser C., Mitkus T., Esposito I., Giese T., Büchler M.W., Giese N.A., Friess H. Periostin creates a tumor-supportive microenvironment in the pancreas by sustaining fibrogenic stellate cell activity // Gastroenterology. 2007. Vol. 132 (4). P. 1447–1464.
23. Feig C., Gopinathan A., Neease A., Chan D.S., Cook N., Tuveson D.A. The pancreas cancer microenvironment // Clin. Cancer Res. 2012. Vol. 18 (16). P. 4266–4276. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3114.
24. Garajová I., Le Large T.Y., Frampton A.E., Rolfo C., Voortman J., Giovannetti E. Molecular mechanisms underlying the role of microRNAs in the chemoresistance of pancreatic cancer // Biomed. Res. Int. 2014: 678401. doi: 10.1155/2014/678401.
25. Gardian K., Janczewska S., Olszewski W.L., Durlak M. Analysis of pancreatic cancer microenvironment: role of macrophage infiltrates and growth factors expression // J. Cancer. 2012. Vol. 3. P. 285–291. doi: 10.7150/jca.4537.
26. Hwang R.F., Moore T., Arumugam T., Ramachandran V., Amos K.D., Rivera A., Ji B., Evans D.B., Logsdon C.D. Cancer-associated stromal fibroblasts promote pancreatic tumor progression // Cancer Res. 2008. Vol. 68 (3). P. 918–926. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5714.
27. Hu H., Jiao F., Han T., Wang L.W. Functional significance of macrophages in pancreatic cancer biology // Tumour Biol. 2015. doi:10.1007/s12779-015-4127-2.
28. Infante J.R., Matsubayashi H., Sato N., Tonascia J., Klein A.P., Riall T.A., Yeo C., Iacobuzio-Donahue C., Goggins M. Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25 (3). P. 319–325.
29. Ino Y., Yamazaki-Itoh R., Shimada K., Iwasaki M., Kosuge T., Kanai Y., Hiraoka N. Immune cell infiltration as an indicator of the immune microenvironment of pancreatic cancer // Br. J. Cancer. 2013. Vol. 108 (4). P. 914–923. doi: 10.1038/bjc.2013.32.
30. Jacob M., Chang L., Puré E. Fibroblast activation protein in remodeling tissues // Curr. Mol. Med. 2012. Vol. 10 (10). P. 1220–1243.
31. Jacobetz M.A., Chan D.S., Neease A., Bapiro T.E., Cook N., Frese K.K., Feig C., Nakagawa T., Caldwell M.E., Zecchini H.I., Lolkema M.P., Jiang P., Kuliti A., Thompson C.B., Maneval D.C., Jodrell D.I., Frost G.I., Shepard H.M., Skepper J.N., Tuveson D.A. Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer // Gut. 2013. Vol. 62 (1). P. 112–120. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302529.
32. Kawase T., Yasui Y., Nishina S., Hara Y., Yanatori I., Tomiyama Y., Nakashima Y., Yoshida K., Kishi F., Nakamura M., Hino K. Fibroblast activation protein- α -expressing fibroblasts promote the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma // BMC Gastroenterol. 2015. Vol. 15 (1). P. 109. doi: 10.1186/s12876-015-0340-0.
33. Lee H.O., Mullins S.R., Franco-Barraza J., Valianou M., Cukierman E., Cheng J.D. FAP-overexpressing fibroblasts produce an extracellular matrix that enhances invasive velocity and directionality

- of pancreatic cancer cells // BMC Cancer. 2011. Vol. 11. P. 245. doi: 10.1186/1471-2407-11-245.
34. Liu C., Yu S., Zinn K., Wang J., Zhang L., Jia Y., Kappes J.C., Barnes S., Kimberly R.P., Grizzle W.E., Zhang H.G. Murine mammary carcinoma exosomes promote tumor growth by suppression of NK cell function // J. Immunol. 2006. Vol. 176 (3). P. 1375–1385.
 35. Liu Y., Du L. Role of pancreatic stellate cells and periostin in pancreatic cancer progression // Tumour Biol. 2015. Vol. 36 (5). P. 3171–3177. doi: 10.1007/s13277-015-3386-2.
 36. Masamune A., Shimosegawa T. Pancreatic stellate cells: A dynamic player of the intercellular communication in pancreatic cancer // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2015. Vol. 39 (Suppl. 1). S. 98–103. doi: 10.1016/j.clinre.2015.05.018.
 37. Mews P., Phillips P., Fahmy R., Korsten M., Pirola R., Wilson J., Apte M. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis // Gut. 2002. Vol. 50 (4). P. 535–541.
 38. Mielgo A., Schmid M.C. Impact of tumour associated macrophages in pancreatic cancer // BMB Rep. 2013. Vol. 46 (3). P. 131–138.
 39. Nakamura T., Mizuno S. The discovery of hepatocyte growth factor (HGF) and its significance for cell biology, life sciences and clinical medicine // Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci. 2010. Vol. 86 (6). P. 588–610.
 40. Neesse A., Algül H., Tuveson D.A., Gress T.M. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer: a changing paradigm // Gut. 2015. Vol. 64 (9). P. 1476–1484. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309304.
 41. Neuzillet C., Tijeras-Raballand A., Cros J., Faivre S., Hammel P., Raymond E. Stromal expression of SPARC in pancreatic adenocarcinoma // Cancer Metastasis Rev. 2013. Vol. 32 (3–4). P. 585–602. doi: 10.1007/s10555-013-9439-3.
 42. Ninichuk V., Gross O., Reichel C., Khandoga A., Pawar R.D., Ciubar R., Segerer S., Belemzova E., Radomska E., Luckow B., Perez de Lema G., Murphy P.M., Gao J.L., Henger A., Kretzler M., Horuk R., Weber M., Krombach F., Schlöndorff D., Anders H.J. Delayed chemokine receptor 1 blockade prolongs survival in collagen 4A3-deficient mice with Alport disease // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16 (4). P. 977–985.
 43. Özdemir B.C., Pentcheva-Hoang T., Carstens J.L., Zheng X., Wu C.C., Simpson T.R., Laklai H., Sugimoto H., Kahlert C., Novitskiy S.V., De Jesus-Acosta A., Sharma P., Heidari P., Mahmood U., Chin L., Moses H.L., Weaver V.M., Maitra A., Allison J.P., LeBleu V.S., Kalluri R. Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival // Cancer Cell. 2014. Vol. 25 (6). P. 719–734. doi: 10.1016/j.ccr.2014.04.005.
 44. Pan B., Liao Q., Niu Z., Zhou L., Zhao Y. Cancer-associated fibroblasts in pancreatic adenocarcinoma // Future Oncol. 2015. Vol. 11 (18). P. 2603–2610. doi: 10.2217/FON.15.176.
 45. Pang W., Su J., Wang Y., Feng H., Dai X., Yuan Y., Chen X., Yao W. Pancreatic cancer-secreted miR-155 implicates in the conversion from normal fibroblasts to cancer-associated fibroblasts // Cancer Sci. 2015. Vol. 106 (10). P. 1362–1369. doi: 10.1111/cas.12747.
 46. Qian L.W., Mizumoto K., Maehara N., Ohuchida K., Inadome N., Saimura M., Nagai E., Matsumoto K., Nakamura T., Tanaka M. Co-cultivation of pancreatic cancer cells with orthotopic tumor-derived fibroblasts: fibroblasts stimulate tumor cell invasion via HGF secretion whereas cancer cells exert a minor regulative effect on fibroblasts HGF production // Cancer Lett. 2003. Vol. 190 (1). P. 105–112.
 47. Rhim A.D., Oberstein P.E., Thomas D.H., Mirek E.T., Palermo C.F., Sastra S.A., Dekleva E.N., Saunders T., Becerra C.P., Tattersall I.W., Westphalen C.B., Kitajewski J., Fernandez-Barrena M.G., Fernandez-Zapico M.E., Iacobuzio-Donahue C., Olive K.P., Stanger B.Z. Stromal elements act to restrain, rather than support, pancreatic ductal adenocarcinoma // Cancer Cell. 2014. Vol. 25 (6). P. 735–747. doi: 10.1016/j.ccr.2014.04.021.
 48. Rizwani W., Allen A.E., Trevino J.G. Hepatocyte growth factor from a clinical perspective: a pancreatic cancer challenge // Cancers (Basel). 2015. Vol. 7 (3). P. 1785–1805.
 49. Rucki A.A., Zheng L. Pancreatic cancer stroma: Understanding biology leads to new therapeutic strategies // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20 (9). P. 2237–2246. doi: 10.3748/wjg.v20.i9.2237.
 50. Sato N., Maehara N., Goggins M. Gene expression profiling of tumor-stromal interactions between pancreatic cancer cells and stromal fibroblasts. Cancer Res. 2004. Vol. 64 (19). P. 6950–6956.
 51. Schmid-Kotsas A., Gross H.J., Menke A., Weidenbach H., Adler G., Siech M., Beger H., Grünert A., Bachem M.G. Lipopolysaccharide-activated macrophages stimulate the synthesis of collagen type I and C-fibronectin in cultured pancreatic stellate cells // Am. J. Pathol. 1999. Vol. 155 (5). P. 1749–1758.
 52. Sherman M.H., Yu R.T., Engle D.D., Ding N., Atkins A.R., Tiriac H., Collisson E.A., Connor F., Van Dyke T., Kozlov S., Martin P., Tseng T.W., Dawson D.W., Donahue T.R., Masamune A., Shimosegawa T., Apte M.V., Wilson J.S., Ng B., Lau S.L., Guntton J.E., Wahl G.M., Hunter T., Drebin J.A., O'Dwyer P.J., Liddle C., Tuveson D.A., Downes M., Evans R.M. Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy // Cell. 2014. Vol. 159 (1). P. 80–93. doi: 10.1016/j.cell.2014.08.007.
 53. Shi M., Yu D.H., Chen Y., Zhao C.Y., Zhang J., Liu Q.H., Ni C.R., Zhu M.H. Expression of fibroblast activation protein in human pancreatic adenocarcinoma and its clinicopathological significance // World J. Gastroenterol. 2012. Vol. 18 (8). P. 840–846. doi: 10.3748/wjg.v18.i8.840.
 54. Sinn M., Sinn B.V., Striefler J.K., Lindner J.L., Stieler J.M., Lohneis P., Bischoff S., Bläker H., Pelzer U., Bahra M., Dietel M., Dörken B., Oettle H., Riess H., Denkert C. SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study // Ann. Oncol. 2014. Vol. 25 (5). P. 1025–1032. doi: 10.1093/annonc/ndu084.
 55. Sugimoto M., Mitsunaga S., Yoshikawa K., Kato Y., Gotohda N., Takahashi S., Konishi M., Ikeda M., Kojima M., Ochiai A., Kaneko H. Prognostic impact of M2 macrophages at neural invasion in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas // Eur. J. Cancer. 2014. Vol. 50 (11). P. 1900–1908. doi: 10.1016/j.ejca.2014.04.010.
 56. Tang Y., Xu X., Guo S., Zhang C., Tang Y., Tian Y., Ni B., Lu B., Wang H. An increased abundance of tumor-infiltrating regulatory T cells is correlated with the progression and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma // PLoS One. 2014. Vol. 9 (3): e91551. doi: 10.1371/journal.pone.0091551.
 57. Vonlaufen A., Joshi S., Qu C., Phillips P.A., Xu Z., Parker N.R., Toi C.S., Pirola R.C., Wilson J.S., Goldstein D., Apte M.V. Pancreatic stellate cells: partners in crime with pancreatic cancer cells // Cancer Res. 2008. Vol. 68 (7). P. 2085–2093. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2477.
 58. Wang K., Tang J. Tumour-derived exosomes and their roles in cancer // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2010. Vol. 35 (12). P. 1288–1292. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2010.12.015.
 59. Whatcott C.J., Diep C.H., Jiang P., Watanabe A., LoBello J., Sima C., Hostetter G., Shepard H.M., Von Hoff D.D., Han H. Desmoplasia in primary tumors and metastatic lesions of pancreatic cancer // Clin. Cancer Res. 2015. Vol. 21 (15). P. 3561–3568. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1051.
 60. Xu Z., Pothula S.P., Wilson J.S., Apte M.V. Pancreatic cancer and its stroma: A conspiracy theory // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20 (32). P. 11216–11229. doi: 10.3748/wjg.v20.i32.11216.

Поступила 1.12.2015

Принята в печать 29.02.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рукша Татьяна Геннадьевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой патологической физиологии им. проф. В.В. Иванова, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Российская Федерация). E-mail: tatyana_ruksha@mail.ru. SPIN-код: 5412-2148.

Окладникова Евгения Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии с курсами КФ, ФТ и ПО, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Российская Федерация). E-mail: farmasis@yandex.ru. SPIN-код: 1220-9302.

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

ROLE OF MICROENVIRONMENT IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF PANCREATIC CANCER

E.V. Okladnikova, T.G. Ruksha

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky,
1, P. Zheleznyaka str., 660022-Krasnoyarsk, Russia, e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Abstract

Pancreatic cancer is a highly aggressive malignancy with metastatic potential and poor response to chemotherapy. Unfortunately, molecular-based targeted therapies failed to make significant progress against pancreatic cancer. One of the promising subjects of molecular oncology is the study of tumor microenvironment modulation for therapeutic purposes. In the present review, the description of pancreatic cancer microenvironment is provided, including intercellular interaction regulation which is important for tumor growth and progression. The study of this topic is important for the development of new therapies for pancreatic cancer.

Key words: pancreatic cancer, tumor microenvironment.

REFERENCES

1. El'nikova A.A. Tumor microenvironment a dark horse in anticancer chemotherapy // Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2015. Vol. 17 (1). P. 84–86. [in Russian]
2. Monastyrskaya E.A., Lyamina S.V., Malyshev I.Yu. M1 and M2 phenotypes of activated macrophages and their role in immune response and pathology. Patogenez. 2008. Vol. 6 (4). P. 31–39. [in Russian]
3. The state of cancer care in Russia in 2013 / Eds A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2014. 235 p. [in Russian]
4. Alachkar H., Santhanam R., Maharry K., Metzeler K.H., Huang X., Kohlschmidt J., Mendler J.H., Benito J.M., Hickey C., Neviani P., Dorranice A.M., Anghelina M., Khalife J., Tarighat S.S., Volinia S., Whitman S.P., Paschka P., Hoellerbauer P., Wu Y.Z., Han L., Bolon B.N., Blum W., Mrózek K., Carroll A.J., Perrotti D., Andreeff M., Caligiuri M.A., Konopleva M., Garzon R., Bloomfield C.D., Marcucci G. SPARC promotes leukemic cell growth and predicts acute myeloid leukemia outcome // J. Clin. Invest. 2014. Vol. 124 (4). P. 1512–1524. doi: 10.1172/JCI70921.
5. Apte M.V., Pirola R.C., Wilson J.S. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells // Antioxid. Redox. Signal. 2011. Vol. 15 (10). P. 2711–2722. doi: 10.1089/ars.2011.4079.
6. Apte M.V., Xu Z., Pothula S., Goldstein D., Pirola R.C., Wilson J.S. Pancreatic cancer: The microenvironment needs attention too! // Pancreatology. 2015. Vol. 15 (4 Suppl). S. 32–38. doi: 10.1016/j.pan.2015.02.013.
7. Apte M.V., Wilson J.S., Lugea A., Pandolfi S.J. A starring role for stellate cells in the pancreatic cancer microenvironment // Gastroenterology. 2013. Vol. 144 (6). P. 1210–1219. doi: 10.1053/j.gastro.2012.11.037.
8. Berchtold S., Grünwald B., Krüger A., Reithmeier A., Hähl T., Cheng T., Feuchtinger A., Born D., Erkan M., Kleeff J., Esposito I. Collagen type V promotes the malignant phenotype of pancreatic ductal adenocarcinoma // Cancer Lett. 2015. Vol. 356 (2 Pt B). P. 721–732. doi: 10.1016/j.canlet.2014.10.020.
9. Bosco M.C., Puppo M., Blengio F., Fraone T., Cappello P., Giovarelli M., Varesio L. Monocytes and dendritic cells in a hypoxic environment: Spotlights on chemotaxis and migration // Immunobiology. 2008. Vol. 213 (9–10). P. 733–749. doi: 10.1016/j.imbio.2008.07.031.
10. Brandes F., Schmidt K., Wagner C., Redekopf J., Schlitt H.J., Geissler E.K., Lang S.A. Targeting cMET with INC280 impairs tumour growth and improves efficacy of gemcitabine in a pancreatic cancer model // BMC Cancer. 2015. Vol. 15. P. 71. doi: 10.1186/s12885-015-1064-9.
11. Brennen W.N., Isaacs J.T., Denmeade S.R. Rationale behind targeting fibroblast activation protein-expressing carcinoma-associated fibroblasts as a novel chemotherapeutic strategy // Mol. Cancer Ther. 2012. Vol. 11 (2). P. 257–266. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0340.
12. Brentnall T.A. Arousal of cancer-associated stromal fibroblasts: palladin-activated fibroblasts promote tumor invasion // Cell Adh. Migr. 2012. Vol. 6 (6). P. 488–494. doi: 10.4161/cam.21453.
13. Buscail L., Bournet B., Dufresne M., Torrisani J., Cordelier P. Advances in the biology of pancreatic cancer // Bull. Cancer. 2015. Vol. 102 (6 Suppl 1). S53–61. doi: 10.1016/S0007-4551(15)31218-2.
14. Casazza A., Laoui D., Wenes M., Rizzolio S., Bassani N., Mambretti M., Deschoemaeker S., Van Ginderachter J.A., Tamagnone L., Mazzone M. Impeding macrophage entry into hypoxic tumor areas by Sema3A/Nrp1 signaling blockade inhibits angiogenesis and restores antitumor immunity // Cancer Cell. 2013. Vol. 24 (6). P. 695–709. doi: 10.1016/j.ccr.2013.11.007.
15. Cid-Arregui A., Juarez V. Perspectives in the treatment of pancreatic adenocarcinoma // World J. Gastroenterol. 2015. Vol. 21 (31). P. 9297–9316. doi: 10.3748/wjg.v21.i31.9297.
16. Chiorean E.G., Covelev A.L. Pancreatic cancer: optimizing treatment options, new, and emerging targeted therapies // Drug Des. Devel. Ther. 2015. Vol. 9. P. 3529–3545. doi: 10.2147/DDDT.S60328.
17. Cohen R., Neuzillet C., Tijeras-Raballand A., Faivre S., de Gramont A., Raymond E. Targeting cancer cell metabolism in pancreatic adenocarcinoma // Oncotarget. 2015. Vol. 6 (19). P. 16832–16847.
18. Coleman S.J., Chioni A.M., Ghallab M., Anderson R.K., Lemoine N.R., Kocher H.M., Grose R.P. Nuclear translocation of FGFR1 and FGF2 in pancreatic stellate cells facilitates pancreatic cancer cell invasion // EMBO Mol. Med. 2014. Vol. 6 (4). P. 467–481. doi: 10.1002/emmm.201302698.
19. Dangi-Garimella S., Sahai V., Ebine K., Kumar K., Munshi H.G. Three-dimensional collagen I promotes gemcitabine resistance in vitro in pancreatic cancer cells through HMGA2-dependent histone acetyltransferase expression // PLoS One. 2013. Vol. 8 (5):e64566. doi: 10.1371/journal.pone.0064566.
20. Delitto D., Vertes-George E., Hughes S.J., Behrns K.E., Trevino J.G. C-Met signaling in the development of tumorigenesis and chemoresistance: potential applications in pancreatic cancer // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20 (26). P. 8458–8470. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8458.
21. Drifka C.R., Tod J., Loeffler A.G., Liu Y., Thomas G.J., Eliceiri K.W., Kao W.J. Periductal stromal collagen topology of pancreatic ductal adenocarcinoma differs from that of normal and chronic pancreatitis // Mod. Pathol. 2015. Vol. 28 (11). P. 1470–1480. doi: 10.1038/modpathol.2015.97.
22. Erkan M., Kleeff J., Gorbachevski A., Reiser C., Mitkus T., Esposito I., Giese T., Büchler M.W., Giese N.A., Friess H. Periostin creates a tumor-supportive microenvironment in the pancreas by sustaining fibrogenic stellate cell activity // Gastroenterology. 2007. Vol. 132 (4). P. 1447–1464.
23. Feig C., Gopinathan A., Neesse A., Chan D.S., Cook N., Tuveson D.A. The pancreas cancer microenvironment // Clin. Cancer Res. 2012. Vol. 18 (16). P. 4266–4276. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3114.
24. Garajová I., Le Large T.Y., Frampton A.E., Rolfo C., Voortman J., Giovannetti E. Molecular mechanisms underlying the role of microRNAs in the chemoresistance of pancreatic cancer // Biomed. Res. Int. 2014: 678401. doi: 10.1155/2014/678401.
25. Gardian K., Janczewska S., Olszewski W.L., Durlak M. Analysis of pancreatic cancer microenvironment: role of macrophage infiltrates and growth factors expression // J. Cancer. 2012. Vol. 3. P. 285–291. doi: 10.7150/jca.4537.
26. Hwang R.F., Moore T., Arumugam T., Ramachandran V., Amos K.D., Rivera A., Ji B., Evans D.B., Logsdon C.D. Cancer-associated stromal fibroblasts promote pancreatic tumor progression // Cancer Res. 2008. Vol. 68 (3). P. 918–926. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5714.

27. Hu H., Jiao F., Han T., Wang L.W. Functional significance of macrophages in pancreatic cancer biology // *Tumour Biol.* 2015. doi:10.1007/s13277-015-4127-2.
28. Infante J.R., Matsubayashi H., Sato N., Tonascia J., Klein A.P., Riall T.A., Yeo C., Iacobuzio-Donahue C., Goggins M. Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25 (3). P. 319–325.
29. Ino Y., Yamazaki-Itoh R., Shimada K., Iwasaki M., Kosuge T., Kanai Y., Hiraoka N. Immune cell infiltration as an indicator of the immune microenvironment of pancreatic cancer // *Br. J. Cancer.* 2013. Vol. 108 (4). P. 914–923. doi: 10.1038/bjc.2013.32.
30. Jacob M., Chang L., Puré E. Fibroblast activation protein in remodeling tissues // *Curr. Mol. Med.* 2012. Vol. (10). P. 1220–1243.
31. Jacobetz M.A., Chan D.S., Nesses A., Bapiro T.E., Cook N., Frese K.K., Feig C., Nakagawa T., Caldwell M.E., Zecchini H.L., Lolkema M.P., Jiang P., Kultti A., Thompson C.B., Maneval D.C., Jodrell D.I., Frost G.I., Shepard H.M., Skepper J.N., Tuveson D.A. Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer // *Gut.* 2013. Vol. 62 (1). P. 112–120. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302529.
32. Kawase T., Yasui Y., Nishida S., Hara Y., Yanatori I., Tomiyama Y., Nakashima Y., Yoshida K., Kishi F., Nakamura M., Hino K. Fibroblast activation protein- α -expressing fibroblasts promote the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma // *BMC Gastroenterol.* 2015. Vol. 15 (1). P. 109. doi: 10.1186/s12876-015-0340-0.
33. Lee H.O., Mullins S.R., Franco-Barraza J., Valianou M., Cukierman E., Cheng J.D. FAP-overexpressing fibroblasts produce an extracellular matrix that enhances invasive velocity and directionality of pancreatic cancer cells // *BMC Cancer.* 2011. Vol. 11. P. 245. doi: 10.1186/1471-2407-11-245.
34. Liu C., Yu S., Zinn K., Wang J., Zhang L., Jia Y., Kappes J.C., Barnes S., Kimberly R.P., Grizzle W.E., Zhang H.G. Murine mammary carcinoma exosomes promote tumor growth by suppression of NK cell function // *J. Immunol.* 2006. Vol. 176 (3). P. 1375–1385.
35. Liu Y., Du L. Role of pancreatic stellate cells and periostin in pancreatic cancer progression // *Tumour Biol.* 2015. Vol. 36 (5). P. 3171–3177. doi: 10.1007/s13277-015-3386-2.
36. Masamune A., Shimosegawa T. Pancreatic stellate cells: A dynamic player of the intercellular communication in pancreatic cancer // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2015. Vol. 39 (Suppl. 1). S. 98–103. doi: 10.1016/j.clinre.2015.05.018.
37. Mews P., Phillips P., Fahmy R., Korsten M., Pirola R., Wilson J., Apte M. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis // *Gut.* 2002. Vol. 50 (4). P. 535–541.
38. Mielgo A., Schmid M.C. Impact of tumour associated macrophages in pancreatic cancer // *BMB Rep.* 2013. Vol. 46 (3). P. 131–138.
39. Nakamura T., Mizuno S. The discovery of hepatocyte growth factor (HGF) and its significance for cell biology, life sciences and clinical medicine // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2010. Vol. 86 (6). P. 588–610.
40. Neesse A., Algül H., Tuveson D.A., Gress T.M. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer: a changing paradigm // *Gut.* 2015. Vol. 64 (9). P. 1476–1484. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309304.
41. Neuzillet C., Tijeras-Raballand A., Cros J., Faivre S., Hammel P., Raymond E. Stromal expression of SPARC in pancreatic adenocarcinoma // *Cancer Metastasis Rev.* 2013. Vol. 32 (3–4). P. 585–602. doi: 10.1007/s10555-013-9439-3.
42. Ninichuk V., Gross O., Reichel C., Khandoga A., Pawar R.D., Ciubar R., Segerer S., Belemzova E., Radomska E., Luckow B., Perez de Lema G., Murphy P.M., Gao J.L., Henger A., Kretzler M., Horuk R., Weber M., Krombach F., Schlöndorff D., Anders H.J. Delayed chemokine receptor 1 blockade prolongs survival in collagen 4A3-deficient mice with Alport disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16 (4). P. 977–985.
43. Özdemir B.C., Pentcheva-Hoang T., Carstens J.L., Zheng X., Wu C.C., Simpson T.R., Laklai H., Sugimoto H., Kahlert C., Novitskiy S.V., De Jesus-Acosta A., Sharma P., Heidari P., Mahmood U., Chin L., Moses H.L., Weaver V.M., Maitra A., Allison J.P., LeBleu V.S., Kalluri R. Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival // *Cancer Cell.* 2014. Vol. 25 (6). P. 719–734. doi: 10.1016/j.ccr.2014.04.005.
44. Pan B., Liao Q., Niu Z., Zhou L., Zhao Y. Cancer-associated fibroblasts in pancreatic adenocarcinoma // *Future Oncol.* 2015. Vol. 11 (18). P. 2603–2610. doi: 10.2217/FON.15.176.
45. Pang W., Su J., Wang Y., Feng H., Dai X., Yuan Y., Chen X., Yao W. Pancreatic cancer-secreted miR-155 implicates in the conversion from normal fibroblasts to cancer-associated fibroblasts // *Cancer Sci.* 2015. Vol. 106 (10). P. 1362–1369. doi: 10.1111/cas.12747.
46. Qian L.W., Mizumoto K., Maehara N., Ohuchida K., Inadome N., Saimura M., Nagai E., Matsumoto K., Nakamura T., Tanaka M. Co-cultivation of pancreatic cancer cells with orthotopic tumor-derived fibroblasts: fibroblasts stimulate tumor cell invasion via HGF secretion whereas cancer cells exert a minor regulative effect on fibroblasts HGF production // *Cancer Lett.* 2003. Vol. 190 (1). P. 105–112.
47. Rhim A.D., Oberstein P.E., Thomas D.H., Mirek E.T., Palermo C.F., Sastra S.A., Dekleva E.N., Saunders T., Becerra C.P., Tattersall I.W., Westphalen C.B., Kitajewski J., Fernandez-Barrena M.G., Fernandez-Zapico M.E., Iacobuzio-Donahue C., Olive K.P., Stanger B.Z. Stromal elements act to restrain, rather than support, pancreatic ductal adenocarcinoma // *Cancer Cell.* 2014. Vol. 25 (6). P. 735–747. doi: 10.1016/j.ccr.2014.04.021.
48. Rizwani W., Allen A.E., Trevino J.G. Hepatocyte growth factor from a clinical perspective: a pancreatic cancer challenge // *Cancers (Basel).* 2015. Vol. 7 (3). P. 1785–1805.
49. Rucki A.A., Zheng L. Pancreatic cancer stroma: Understanding biology leads to new therapeutic strategies // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20 (9). P. 2237–2246. doi: 10.3748/wjg.v20.i9.2237.
50. Sato N., Maehara N., Goggins M. Gene expression profiling of tumor-stromal interactions between pancreatic cancer cells and stromal fibroblasts. *Cancer Res.* 2004. Vol. 64 (19). P. 6950–6956.
51. Schmid-Kotsas A., Gross H.J., Menke A., Weidenbach H., Adler G., Siech M., Beger H., Grünert A., Bachem M.G. Lipopolysaccharide-activated macrophages stimulate the synthesis of collagen type I and C-fibronectin in cultured pancreatic stellate cells // *Am. J. Pathol.* 1999. Vol. 155 (5). P. 1749–1758.
52. Sherman M.H., Yu R.T., Engle D.D., Ding N., Atkins A.R., Tiriach H., Collisson E.A., Connor F., Van Dyke T., Kozlov S., Martin P., Tseng T.W., Dawson D.W., Donahue T.R., Masamune A., Shimosegawa T., Apte M.V., Wilson J.S., Ng B., Lau S.L., Gunton J.E., Wahl G.M., Hunter T., Drebin J.A., O'Dwyer P.J., Liddle C., Tuveson D.A., Downes M., Evans R.M. Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy // *Cell.* 2014. Vol. 159 (1). P. 80–93. doi: 10.1016/j.cell.2014.08.007.
53. Shi M., Yu D.H., Chen Y., Zhao C.Y., Zhang J., Liu Q.H., Ni C.R., Zhu M.H. Expression of fibroblast activation protein in human pancreatic adenocarcinoma and its clinicopathological significance // *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18 (8). P. 840–846. doi: 10.3748/wjg.v18.i8.840.
54. Sinn M., Sinn B.V., Striefler J.K., Lindner J.L., Stieler J.M., Lohneis P., Bischoff S., Bläker H., Pelzer U., Bahra M., Dietel M., Dörken B., Oettle H., Riess H., Denkert C. SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25 (5). P. 1025–1032. doi: 10.1093/annonc/ndu084.
55. Sugimoto M., Mitsunaga S., Yoshikawa K., Kato Y., Gotohda N., Takahashi S., Konishi M., Ikeda M., Kojima M., Ochiai A., Kaneko H. Prognostic impact of M2 macrophages at neural invasion in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas // *Eur. J. Cancer.* 2014. Vol. 50 (11). P. 1900–1908. doi: 10.1016/j.ejca.2014.04.010.
56. Tang Y., Xu X., Guo S., Zhang C., Tang Y., Tian Y., Ni B., Lu B., Wang H. An increased abundance of tumor-infiltrating regulatory T cells is correlated with the progression and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma // *PLoS One.* 2014. Vol. 9 (3): e91551. doi: 10.1371/journal.pone.0091551.
57. Vonlaufen A., Joshi S., Qu C., Phillips P.A., Xu Z., Parker N.R., Toi C.S., Pirola R.C., Wilson J.S., Goldstein D., Apte M.V. Pancreatic stellate cells: partners in crime with pancreatic cancer cells // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68 (7). P. 2085–2093. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2477.
58. Wang K., Tang J. Tumour-derived exosomes and their roles in cancer // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2010. Vol. 35 (12). P. 1288–1292. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2010.12.015.
59. Whatcott C.J., Diep C.H., Jiang P., Watanabe A., LoBello J., Sima C., Hostetter G., Shepard H.M., Von Hoff D.D., Han H. Desmoplasia in primary tumors and metastatic lesions of pancreatic cancer // *Clin. Cancer Res.* 2015. Vol. 21 (15). P. 3561–3568. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1051.
60. Xu Z., Pothula S.P., Wilson J.S., Apte M.V. Pancreatic cancer and its stroma: A conspiracy theory // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20 (32). P. 11216–11229. doi: 10.3748/wjg.v20.i32.11216.

Received 1.12.2015
Accepted 29.02.2016

ABOUT THE AUTHORS

Ruksha Tatiana G., MD, DSc, Head of the Department of Pathological Physiology named after Prof. V.V. Ivanov, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russian Federation). E-mail: tatyana_ruksha@mail.ru. SPIN-code: 5412-2148.
Okladnikova Evgenia V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russian Federation).. E-mail: farmasis@yandex.ru. SPIN code: 1220-9302.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, Ю.В. Белевич¹, С.Ю. Чижевская¹, В.Е. Гольдберг¹,
И.Г. Фролова¹, В.И. Чернов¹, А.В. Гольдберг¹

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: Belevich-Julia@sibmail.com

Аннотация

Лидирующую позицию среди злокачественных опухолей головы и шеи занимают рак гортани и гортаноглотки, составляя одну из самых актуальных и социально значимых проблем в современной онкологии. За последние годы подходы к лечению местнораспространенного рака гортани и гортаноглотки существенно изменились благодаря появлению новых противоопухолевых препаратов, а также широкому применению оптимальных вариантов химиотерапии в сочетании с хирургическим и лучевым лечением.

Ключевые слова: рак гортани и гортаноглотки, комбинированное лечение, неоадьювантная химиотерапия, лучевая терапия в режиме мультифракционирования дозы.

Злокачественные новообразования гортани и гортаноглотки являются одной из самых актуальных и социально значимых проблем в современной онкологии. В структуре общей заболеваемости злокачественными опухолями рак гортани составляет 1,8–5 %, рак гортаноглотки – 0,4–1,3 % [29]. Их объединяет анатомическое соседство, одинаковые пути регионарного метастазирования, общие принципы лечения и подходы к реабилитации. Традиционным методом лечения больных местнораспространенным плоскоклеточным раком гортани и гортаноглотки остается комбинированный метод, включающий лучевую терапию и оперативное вмешательство в объеме комбинированной ларингэктомии [7]. Часть больных к подобному объему хирургического лечения психологически не готова и нередко отказывается от операции. Наличие постоянной трахеостомы, отсутствие голосовой и нарушение дыхательной функций значительно снижают качество жизни и социальную адаптацию. Это, в свою очередь, заставляет клиницистов думать о новых подходах к лечению опухолей данной локализации [20, 32].

Получение достоверной и исчерпывающей информации о локализации и размерах первичного очага, распространенности опухолевого процесса, наличии или отсутствии регионарных метастазов позволяет выбрать правильный объем операции, разработать оптимальную тактику лечения этих больных и существенно повысить ее эффективность. Совмещение изображений спиральной компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии может предоставить больше информации, чем каждый

из этих методов по отдельности, тем самым обеспечивая точную анатомо-функциональную корреляцию [26].

В течение последних 10 лет подходы к лечению местнораспространенного рака гортани и гортаноглотки существенно изменились благодаря появлению новых противоопухолевых препаратов, а также широкому применению оптимальных вариантов химиотерапии в сочетании с хирургическим и лучевым лечением [1, 5, 6, 23]. Перспективным подходом к повышению эффективности лечения больных раком гортани и гортаноглотки является внедрение в клиническую практику современных цитостатиков в сочетании с лучевой терапией и хирургическим вмешательством в плане комбинированного лечения [16, 19].

Однако назначение цитостатиков в монорежиме оказалось малоэффективным. Частота объективных эффектов при использовании метотрексата составила 10–50 %, блеомицина – 21 %, 5-фторурацила – 17 %, цисплатина – 40 %, ифосфамида – 23 %, иринотекана – 21 %, капецитабина – 23 %, доксорубина – 23 % [37]. По данным анализа литературы, наиболее активными цитостатиками для лечения плоскоклеточного рака гортани и гортаноглотки являются таксаны, что связано с их способностью подавлять экспрессию ингибиторов апоптоза – Bcl-2 и активировать индукторы апоптоза (Bax), увеличивая чувствительность клеток новообразования к цитостатикам, используемым в комбинации с ними. Поскольку для большинства опухолей головы и шеи характерен высокий уровень экспрессии Bcl-2, проведение монокимиотерапии таксанами сопровождалось увеличением эффективности ле-

чения на 21–42 %, что сопоставимо с таковой при применении комбинации цисплатин/5-фторурацил [36]. Эффективность комбинаций на основе таксанов и цисплатина достигла 42–77 % [34, 35, 37]. Дальнейшие исследования продемонстрировали синергизм противоопухолевого действия и различный профиль токсичности доцетаксела и цисплатина, что позволило считать данную комбинацию предпочтительной. Многочисленные исследования, стимулируемые высокой активностью и токсичностью цисплатина, были направлены на синтезирование аналогов препарата и привели к созданию карбоплатина, показавшего аналогичную активность и меньшую токсичность [18]. Несмотря на сходное строение и принципиально общий механизм действия, паклитаксел и доцетаксел отличаются по действию на молекулярном уровне и по ряду клинических показателей, в частности токсичности (паклитаксел обладает большей нейротоксичностью, доцетаксел – большей миелотоксичностью) [16].

Наибольшая эффективность в лечении местнораспространенного рака гортани и гортаноглотки достигается при использовании неоадьювантной химиотерапии. В задачу неоадьювантной химиотерапии входит: уменьшение массы опухоли, уничтожение микрометастазов, проведение операции в абластичных условиях [25]. При достаточном уменьшении размеров опухоли на втором этапе производится операция или лучевая терапия. Неоадьювантная химиотерапия вызывает регрессию опухоли у 60–90 % пациентов с местнораспространенным заболеванием. Полная регрессия наблюдалась у 20–50 % больных, причем в 25–60 % случаев при гистологическом исследовании операционного материала не найдено опухолевых клеток. Регрессия опухоли в ответ на химиотерапию позволяет предсказать и положительный эффект лучевой терапии. В ряде случаев при раке гортани III стадии после химиолучевой терапии удастся отказаться от запланированной ларингэктомии и сохранить больному гортань и голосовую функцию, а тем самым и качество жизни [16, 31].

Дополнительные возможности в повышении эффективности комбинированных методов лечения открываются с появлением новых высокоэффективных химиопрепаратов и разработкой более совершенных вариантов лучевой терапии [2, 3, 9, 12, 38–40].

Применение различных методов редкоизирующего излучения достигло определённого предела и часто оказывается неэффективным из-за наличия в опухоли клеток, резистентных к излучению с низкой линейной передачей энергии. Быстрые нейтроны, как плотноионизирующее излучение, оказывают более эффективное воздействие на опухолевые клетки, чем применяемое стандартное редкоизирующее гамма-излучение. В Томском НИИ онкологии накоплен значительный опыт применения быстрых

нейтронов при комбинированном лечении больных раком гортани. Достоверно доказано повышение результатов при использовании нейтронной и смешанной лучевой терапии в сравнении со стандартным методом. Показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости у больных раком гортани после облучения быстрыми нейтронами составили $62,5 \pm 12,5$ % и $56,3 \pm 12,8$ %, после фотонной терапии – $33,6 \pm 5,7$ % и $26,4 \pm 5,3$ % соответственно ($p < 0,05$) [28].

Применяются различные режимы фракционирования дозы самостоятельной и предоперационной лучевой терапии в комплексе с радиомодифицирующими средствами при консервативном и комбинированном лечении местнораспространённого рака гортани. В.А. Панкратов и др. проводили лучевую терапию больным раком гортани $T_{3-4}N_{0-3}M_0$ в различных режимах фракционирования дозы: традиционном – 2 Гр ежедневно, суперфракционирования – 1+1 Гр ежедневно, неравномерном – 1+1 Гр и 1+3 Гр в дни проведения локальной гипертермии, предоперационно-концентрированным – по 5 Гр 2 раза в неделю до СОД 20 Гр с последующим неотсроченным хирургическим вмешательством [14].

При комбинированном лечении рецидивных опухолей гортани описано интенсивное предоперационное облучение крупными фракциями по 6 Гр накануне и в день операции, СОД 12 Гр [21]. Описан способ лечения больных раком гортани и гортаноглотки с распространённостью опухолевого процесса $T_{3-4}N_{0-3}M_0$, который заключается в одновременном проведении лучевой терапии и системной полихимиотерапии. Всем больным одновременно с началом лучевой терапии проводился 8-дневный цикл полихимиотерапии по схеме: винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ в 1-й день, цисплатин 20 мг/м^2 во 2, 3, 4-й дни, блеомицетин 10 мг/м^2 в 5-й, 6-й дни, циклофосфан 200 мг/м^2 в 7-й, 8-й дни. После подведения дозы 30–40 Гр и двухнедельного перерыва осуществлялась оценка эффективности лучевой терапии. При сокращении опухоли более чем на 50 % или полной регрессии лучевая терапия продолжалась до дозы 60–65 Гр. В случае слабой эффективности консервативного лечения осуществлялось хирургическое вмешательство, в том числе и органосохраняющее. Лучевая терапия осуществлялась на гамма-терапевтических аппаратах методом дробления дозы (1+1 Гр), ежедневно, с интервалом между фракциями 4–5 ч. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 69,6 %, общая – 82,6 % [15].

Одним из перспективных направлений является лучевая терапия в режиме мультифракционирования дозы, который назначается с целью максимального достижения уровня повреждения наиболее резистентных компонентов опухоли у больных местнораспространенными формами рака гортани и гортаноглотки. Проведение расщепленного курса

лучевой терапии позволяет довести суммарную очаговую дозу до 70,0–72,0 Гр, не увеличивая частоту лучевых осложнений [24].

Предложен и клинически апробирован способ комбинированного лечения рака гортани и гортаноглотки, включающий неоадьювантную химиотерапию по схеме РС (паклитаксел/карбоплатин), с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы (1,3 Гр 2 раза в день, с перерывом 4 ч, СОД 40 изоГр) и радикальной операцией. Его применение позволило значительно увеличить общую и безрецидивную 5-летнюю выживаемость до $68,3 \pm 5,4$ % и $65,4 \pm 5,3$ % относительно группы контроля – $33,6 \pm 5,7$ % и $26,4 \pm 5,3$ % соответственно [27].

В настоящее время большое значение придается совершенствованию хирургического этапа комбинированного лечения при местнораспространенных опухолях гортани и гортаноглотки, с этой целью разрабатываются новые варианты расширенных резекций, а также методики реконструкций этих органов [4, 8, 10, 11, 17, 22, 30]. В Санкт-Петербургском НИИ уха, горла, носа и речи применяется методика контурной пластики гортани имплантацией синтетического полимера «Формакрил» после реконструктивно-восстановительных операций по поводу рака гортани, что позволило добиться улучшения

голосовой функции у 82 % больных, в том числе перенесших расширенные резекции гортани и гортаноглотки [33]. В МНИИО им. П.А. Герцена разработаны функционально-щадящие операции при раке гортаноглотки, которые предусматривают резекцию гортаноглотки с сохранением гортани при T₃, либо ее удаление при поражении обоих органов (T₄). Одногодичная выживаемость составила 81,8 % [19].

Большой интерес у специалистов, занимающихся лечением опухолей головы и шеи, вызывает проблема эндопротезирования гортани. С 1998 года в Томском НИИ онкологии накоплен определенный опыт и применяются эндопротезы оригинальной конструкции из пористого никелида титана. После выполнения органосохраняющего лечения рака гортани с одномоментным эндопротезированием дыхательная функция восстановлена у 94,2 % больных, голосовая функция – у 90,1 %, защитная функция – у 96 % [13, 31].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что единого мнения о тактике лечения злокачественных новообразований гортани и гортаноглотки в настоящее время не существует. Вместе с тем вопрос об определении оптимальных схем лечения остается открытым и нуждается в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева С.Б., Ткачев С.И., Задеренко И.А. Варианты проведения химиолучевой терапии у больных местнораспространенным плоскоклеточным раком глотки // Опухоли головы и шеи. 2011. № 1. С. 26–30.
2. Андреев В.Г., Панкратов В.А., Рожнов В.А. Комбинированное лечение местно-распространенного рака гортани с одновременной предоперационной лучевой и полихимиотерапией в комплексе с радиомодифицирующими средствами // Онкохирургия. 2008. № 2. С. 82.
3. Барышев В.В., Рожнов В.А., Андреев В.Г., Гулидов И.А., Панкратов В.А., Буякова М.Е., Вдовина С.Н. Эффективность повторного курса лучевой терапии в сочетании с внутриопухолевой химиотерапией при лечении нерезектабельных регионарных метастазов рака гортани и гортаноглотки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2009. Т. 54, № 4. С. 58–62.
4. Битюцкий П.Г. Функционально-щадящие операции при комбинированном лечении рака гортани // Медицинская консультация. 2000. № 4. С. 15–45.
5. Бойков В.П., Гладилина И.А., Павлюк Д.Ю., Струков И.Г. Лечебная тактика при раке гортаноглотки // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 1. С. 51–55.
6. Болотина Л.В., Кравцов С.А., Корниецкая А.Л., Бойко А.В. Предварительный анализ эффективности индукционной химиотерапии в рамках органно-сохранного лечения рака гортани и гортаноглотки // Онкохирургия. Спецвыпуск № 1. 2013. С. 28–29.
7. Ваккер А.В. Комбинированное лечение рака гортани // Медицинские новости. 2006. № 10. С. 90–92.
8. Виноградов В.В., Ларичев А.Б., Ключихин А.Л. Особенности заживления послеоперационных ран шеи и результативность комбинированного лечения рака гортани и гортаноглотки // Вестник Санкт-Петербургского университета. Хирургия. Сер. 11. 2008. Вып. 1. С. 50–55.
9. 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., Черынцева Н.В. Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения таргетных препаратов в онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 2. С. 46–55.
10. Ключихин А.Л., Трофимов Е.И., Зеленкин Е.М. Непосредственные и отдаленные функциональные и онкологические результаты у ларингэктомированных больных // Медицинская консультация. 2007. № 4. С. 16–20.
11. Кожанов Л., Сдвижков А., Романова Е. Функционально-щадящие операции при раке гортани с эндопротезированием // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Т. 20, № 2 (прил. 1). 2009. С. 76–77.
12. Масленникова А.В., Ильин Н.В., Терентьев И.Г. Химиолучевая и термолучевая терапия прогностически неблагоприятного рака глотки и гортани // Российский онкологический журнал. № 6. 2006. С. 28–31.
13. 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.
14. Панкратов В.А., Андреев В.Г., Курпешев О.К., Гулидов И.А., Орлова А.В. Результаты комбинированного лечения местнораспространенного рака гортани с использованием предоперационной термолучевой терапии // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59, № 6. С. 721–724.
15. Панкратов В.А., Андреев В.Г., Рожнов В.А. Одновременное применение химио- и лучевой терапии при самостоятельном консервативном и комбинированном лечении больных местнораспространенным раком гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 1. С. 18–22.
16. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М., 2011. 512 с.
17. Письменный В.И. Хирургическое лечение рака гортани // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Т. 20, № 2 (прил. 1). 2009. С. 83.
18. Подвяжников С.О., Бяхов М.Ю. Опыт применения таксола в химиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи // Современная онкология. 2004. Т. 4, № 3. С. 15–18.
19. Решетов И.В., Чиссов В.И., Трофимов Е.И. Рак гортаноглотки. М., 2006. С. 280.
20. Решетов И.В. Реабилитация онкологических больных // Избранные лекции по клинической онкологии. М., 2002. 375 с.
21. Рожнов В.А., Андреев В.Г., Буякова М.Е. Возможности лучевой терапии при рецидивном раке гортани // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20, № 2 (прил. 1). С. 85–86.
22. Светицкий П.В., Калый В.В., Волкова В.Л. Реконструктивные операции у больных местно-распространенным раком гортани // Кубанский научный медицинский вестник. 2010. № 2. С. 37–38.

23. Сивкович О.О. Лекарственная терапия в лечении местнораспространенного рака гортани // Онкохирургия. 2012. Т. 4, № 4. С. 51–53.
24. Слобина Е.Л. Лечение больных местнораспространенным раком гортани с использованием динамического мультифракционирования дозы // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20, № 2 (прил. 1). С. 87.
25. Ткачев С.И., Алиева С.Б. Химиолучевая терапия местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2006. Т. 17, № 2 (прил. 1). С. 51–52.
26. Чернов В.И., Зельчан Р.В., Тицкая А.А., Синилкин И.Г., Чижевская С.Ю., Суркова П.В., Чойнзонов Е.Л. Использование совмещенных изображений однофотонной эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике рака гортани и гортаноглотки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2011. Т. 56, № 2. С. 38–43.
27. Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л. Эффективность химиолучевой терапии в комбинированном лечении больных раком гортани и гортаноглотки // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20, № 2 (прил. 1). С. 88–89.
28. Чижевская С.Ю., Мусабаева Л.И., Кицманюк З.Д. Применение быстрых нейтронов 6,3 мЭв при лечении злокачественных новообразований в области головы и шеи // Быстрые нейтроны в онкологии / Под ред. Л.И. Мусабаевой. Томск, 2000. С. 29–82.
29. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М., 2010. С. 36–37.
30. Чиссов В.И., Решетов И.В., Трофимов Е.И. Модифицированная трахеостомия при хирургическом лечении больных местнораспространенными и рецидивными злокачественными опухолями гортани и гортаноглотки // Онкохирургия. 2011. Т. 3, № 1. С. 4–10.
31. Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р., Балацкая Л.Н. Рак гортани. Современные аспекты лечения и реабилитации. Томск, 2006. 280 с.
32. Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н. Качество жизни онкологических больных как критерий оценки эффективности лечения и реабилитации // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2008. № 3. С. 36–38.
33. Ушаков В.С., Иванов С.В. Рак гортани: современные возможности и перспективы // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 1. С. 56–60.
34. Caponigro F., Massa E., Manzione L., Rosati G., Biglietto M., De Lucia L., Sguotti C., Sganga P., Avallone A., Comella P., Mantovani G., Comella G. Docetaxel and cisplatin in locally advanced or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: a phase II study of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) // Ann. Oncol. 2001. Vol. 12 (2). P. 199–202.
35. Dietz A., Keilholz U., Werner J., Hagen R., Flentje M., Iro H. Current role for induction chemotherapy in head and neck tumors // Laryngorhinootologie. 2008. Vol. 87 (4). P. 237–243. doi: 10.1055/s-2007-995588.
36. Murphy B.A. Carcinoma of the head and neck // Handbook of cancer chemotherapy. Skeel R.T., Khleif S.N. (eds). 8th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2011. P. 69–93.
37. Pergolizzi S., Santacaterina A., Adamo B., Franchina T., Denaro N., Ferraro P., Settineri N., Adamo V. Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin to concurrent radiotherapy and weekly paclitaxel in the treatment of loco-regionally advanced, stage IV (M0), head and neck squamous cell carcinoma. Mature results of a prospective study // Radiat. Oncol. 2011. Vol. 6. P. 162. doi: 10.1186/1748-717X-6-162.
38. Pointreau Y., Garaud P., Chapel S., Sire C., Tuchsais C., Tortochaux J., Faivre S., Guerrif S., Alfonsi M., Calais G. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation // J. Natl. Cancer Inst. 2009. Vol. 101 (7). P. 498–506. doi: 10.1093/jnci/djp007.
39. Sarini J., Bocciaolini C., Fournier C., Penel N., Kara A., Van J.T., Lefebvre J.L. Induction chemotherapy and larynx preservation: is such practice useful? // Bull. Cancer. 2002. Vol. 89 (44). P. 411–417.
40. Zeng J., Yu Q.W., Liu W.W., Zeng Z.Y. Combined usage of taxotere in induction chemotherapy of head and neck neoplasms // Ai Zheng. 2003. Vol. 22 (8). P. 877–879.

Поступила 1.02.16

Принята в печать 31.03.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович, 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.

Белевич Юлия Викторовна, младший научный сотрудник отделения химиотерапии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: belevich-julia@sibmail.com.

Чижевская Светлана Юрьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: sch@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9561-3382.

Гольдберг Виктор Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения химиотерапии Томского НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: goldbergve@mail.ru. SPIN-код: 7587-0560.

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

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения радионуклидной диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6301-3612.

Гольдберг Алексей Викторович, младший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: agoldyyy@gmail.com. SPIN-код: 4415-0138.

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

MODERN METHODS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CANCER OF THE LARYNX AND HYPOPHARYNX

E.L. Choinzonov^{1,2}, Yu.V. Belevich¹, S.Yu. Chizhevskaya¹, V.E. Goldberg¹, I.G. Frolova¹, V.I. Chernov¹, A.V. Goldberg¹

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativnyy street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: Belevich-Julia@sibmail.com

Abstract

Laryngeal and hypopharyngeal cancer takes the leading position among malignant head and neck tumors, representing one of the most important and socially significant problems in modern oncology. Approaches to the treatment of locally advanced laryngeal or hypopharyngeal cancer have changed significantly in the recent years, due to new anticancer drugs and the widespread use of the best types of chemotherapy combined with surgery and radiotherapy.

Key words: cancer of the larynx and hypopharynx, combined modality treatment, neoadjuvant chemotherapy, multifraction radiation therapy.

REFERENCES

1. Alieva S.B., Tkachev S.I., Zaderenko I.A. Variants of chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the pharynx // *Opuholi golovy i shei*. 2011. № 1. P. 26–30. [in Russian]
2. Andreev V.G., Pankratov V.A., Rozhnov V.A. Combined treatment of locally advanced laryngeal cancer with simultaneous preoperative radiotherapy and polychemotherapy in combination with means radiomodifying // *Oncosurgery*. 2008. № 2. P. 82. [in Russian]
3. Baryshev V.V., Rozhnov V.A., Andreev V.G., Gulidov I.A., Pankratov V.A., Bujakova M.E., Vdovina S.N. The effectiveness of re-radiation therapy combined with intratumoral chemotherapy in the treatment of unresectable regional metastases of the larynx and hypopharynx cancer // *Nuclear Medicine and Radiation Safety*. 2009. Vol. 54 (4). P. 58–62. [in Russian]
4. Bitjuckij P.G. Functionally-sparing surgery for the combined treatment of laryngeal cancer // *Medical consultation*. 2000. № 4. P. 15–45. [in Russian]
5. Bojkov V.P., Gladilina I.A., Pavljuk D.Ju., Strukov I.G. Therapeutic tactics in hypopharynx cancer // *Practical oncology*. 2003. Vol. 4. № 1. P. 51–55. [in Russian]
6. Bolotina L.V., Kravcov S.A., Kornieckaja A.L., Bojko A.V. Preliminary analysis of the effectiveness of induction chemotherapy within-conserving treatment of larynx and hypopharynx cancer // *Oncosurgery*. Special Issue № 1. 2013. P. 28–29. [in Russian]
7. Vakker A.V. Combined treatment of laryngeal cancer // *Medical News*. 2006. № 10. P. 90–92. [in Russian]
8. Vinogradov V.V., Larichev A.B., Klochihin A.L. Features of healing of postoperative wounds of the neck and the effectiveness of the combined treatment of the larynx and hypopharynx cancer // *Bulletin of St. Petersburg State University. Surgery*. Ser. 11. 2008. Rel. 1. P. 50–55. [in Russian]
9. Gervas P.A., Litvjakov N.V., Popova N.O., Dobrodeev A.Ju., Tarasova A.S., Jumov E.L., Ivanova F.G., Cheremisina O.V., Afanas'ev S.G., Gol'dberg V.E., Cherdynceva N.V. Problems and prospects for improving the molecular genetic diagnosis for the purpose of targeted drugs in oncology // *Siberian Journal of Oncology*. 2014. № 2. P. 46–55. [in Russian]
10. Klochihin A.L., Trofimov E.I., Zelenkin E.M. Immediate and long-term functional and environmental outcomes in patients laringektomirovannyh // *Medical consultation*. 2007. № 4. P. 16–20. [in Russian]
11. Kozhanov L., Sdvizhkov A., Romanova E. Functionally-sparing surgery for cancer of the larynx with the endoprosthesis // *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. Vol. 20, № 2 (1). 2009. P. 76–77. [in Russian]
12. Maslennikova A.V., Il'in N.V., Terent'ev I.G. Chemoradiation therapy and thermoradiotherapy prognostically unfavorable pharynx and larynx cancer // *Russian Journal of Oncology*. № 6. 2006. P. 28–31. [in Russian]
13. Muhamedov M.R., Cheremisina O.V., Chojnzonov E.L., Kul'bakin D.E., Balackaja L.N., Vasil'ev N.V., Gjunter V.Je. A modern look at an integrated approach to the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with laryngeal cancer // *Russian otorhinolaryngology*. 2012. № 3. P. 78–84. [in Russian]
14. Pankratov V.A., Andreev V.G., Kurpeshev O.K., Gulidov I.A., Orlova A.V. The results of the combined treatment of locally advanced laryngeal cancer using preoperative therapy termohimioluchevoy // *Questions of Oncology*. 2013. Vol. 59, № 6. C. 721–724. [in Russian]
15. Pankratov V.A., Andreev V.G., Rozhnov V.A. The simultaneous use of chemotherapy and radiation therapy in self-conservative and combined treatment of patients with locally advanced cancer of the larynx and hypopharynx // *Siberian Journal of Oncology*. 2007. № 1. P. 18–22. [in Russian]
16. Perevodchikova N.I. Guide chemotherapy of tumor diseases. M., 2011. P. 512. [in Russian]
17. Pis'mennyj V.I. Surgical treatment of cancer of the larynx // *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. Vol. 20, № 2 (1). 2009. P. 83. [in Russian]
18. Podvaznikov S.O., Bjahov M.Ju. Experience of paroxetine in chemotherapy squamous cell carcinoma of the head and neck // *Modern oncology*. 2004. Vol. 4, № 3. P. 15–18. [in Russian]
19. Reshetov I.V., Chissov V.I., Trofimov E.I. Hypopharynx cancer. M., 2006. P. 280. [in Russian]
20. Reshetov I.V. Rehabilitation of cancer patients // *Selected lectures in clinical oncology*. M., 2002. P. 375. [in Russian]
21. Rozhnov V.A., Andreev V.G., Bujakova M.E. Features radiation therapy in recurrent laryngeal cancer // *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2009. Vol. 20, № 2 (1). P. 85–86. [in Russian]
22. Svetickij P.V., Kalij V.V., Volkova V.L. Reconstructive surgery in patients with locally advanced laryngeal cancer // *Kuban Research Medical Gazette*. 2010. № 2. P. 37–38. [in Russian]
23. Sivkovich O.O. Drug therapy in the treatment of locally advanced laryngeal cancer // *Oncosurgery*. 2012. Vol. 4, № 4. P. 51–53. [in Russian]
24. Slobina E.L. Treatment of patients with cancer of the larynx mestnorasprostranennym using dynamic multifraktsionirovaniya dose // *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2009. Vol. 20, № 2 (1). P. 87. [in Russian]
25. Tkachjov S.I., Alieva S.B. Chemoradiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2006. Vol. 17, № 2 (1). P. 51–52. [in Russian]
26. Chernov V.I., Zel'chan R.V., Tickaja A.A., Sinilkin I.G., Chizhevskaja S.Ju., Surkova P.V., Chojnzonov E.L. Using the combined image and single-photon emission computed tomography in the diagnosis of cancer of the larynx and hypopharynx // *Nuclear Medicine and Radiation Safety*. 2011. Vol. 56, № 2. P. 38–43. [in Russian]
27. Chizhevskaja S.Ju., Chojnzonov E.L. The effectiveness of chemoradiation therapy in the combined treatment of patients with cancer of the larynx and hypopharynx // *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2009. Vol. 20, № 2 (1). P. 88–89. [in Russian]
28. Chizhevskaja S.Ju., Musabaeva L.I., Kicmanjuk Z.D. The use of fast neutrons of 6.3 MeV in the treatment of malignant tumors in the head and neck // In: *Fast neutrons in Oncology*, ed. L.I. Musabaeva. Tomsk, 2000. P. 29–82. [in Russian]
29. Chissov V.I., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2008 (morbidity and mortality). M., 2010. P. 36–37. [in Russian]
30. Chissov V.I., Reshetov I.V., Trofimov E.I. Modified tracheostomy in surgical treatment of patients with locally advanced and recurrent malignant tumors of the larynx and hypopharynx // *Oncosurgery*. 2011. Vol. 3, № 1. P. 4–10. [in Russian]
31. Chojnzonov E.L., Muhamedov M.R., Balackaja L.N. Laryngeal cancer. Modern aspects of treatment and rehabilitation. Tomsk, 2006. P. 280. [in Russian]
32. Chojnzonov E.L., Balackaja L.N. Quality of life of cancer patients as a criterion for evaluating the effectiveness of treatment and rehabilitation // *Siberian bulletin Psychiatry and Addiction*. 2008. № 3. P. 36–38. [in Russian]
33. Ushakov V.S., Ivanov S.V. Laryngeal cancer: current possibilities and prospects // *Practical Oncology*. 2003. Vol. 4, № 1. P. 56–60. [in Russian]
34. Caponigro F., Massa E., Manzione L., Rosati G., Biglietto M., De Lucia L., Sguotti C., Sganga P., Avallone A., Comella P., Mantovani G., Comella G. Docetaxel and cisplatin in locally advanced or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: a phase II study of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12 (2). P. 199–202.
35. Dietz A., Keilholz U., Werner J., Hagen R., Flentje M., Iro H. Current role for induction chemotherapy in head and neck tumors // *Laryngorhinootologie*. 2008. Vol. 87 (4). P. 237–243. doi: 10.1055/s-2007-995588.
36. Murphy B.A. Carcinoma of the head and neck. In: *Handbook of cancer chemotherapy*. Skeel R.T., Khleif S.N. (eds). 8th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2011. P. 69–93.
37. Pergolizzi S., Santacaterina A., Adamo B., Franchina T., Denaro N., Ferraro P., Settineri N., Adamo V. Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin to concurrent radiotherapy and weekly paclitaxel in the treat-

ment of loco-regionally advanced, stage IV (M0), head and neck squamous cell carcinoma. Mature results of a prospective study // *Radiat. Oncol.* 2011. Vol. 6. P. 162. doi: 10.1186/1748-717X-6-162.

38. *Pointreau Y., Garaud P., Chapet S., Sire C., Tuchsais C., Tortochaux J., Faivre S., Guerrif S., Alfonsi M., Calais G.* Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation // *J. Natl. Cancer Inst.* 2009. Vol. 101 (7). P. 498–506. doi: 10.1093/jnci/djp007.

39. *Sarini J., Bocciolini C., Fournier C., Penel N., Kara A., Van J.T., Lefebvre J.L.* Induction chemotherapy and larynx preservation: is such practice useful? // *Bull. Cancer.* 2002. Vol. 89 (44). P. 411–417.

40. *Zeng J., Yu Q.W., Liu W.W., Zeng Z.Y.* Combined usage of taxotere in induction chemotherapy of head and neck neoplasms // *Ai Zheng.* 2003. Vol. 22 (8). P. 877–879.

Received 1.02.16
Accepted 31.03.16

ABOUT THE AUTHORS

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.

Belevich Julija V., Junior Researcher, Chemotherapy Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: belevich-julia@sibmail.com.

Chizhevskaja Svetlana Ju., MD, DSc, Leading researcher, Department head and neck tumors, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: sch@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9561-3382.

Goldberg Viktor Ev., MD, DSc, Professor, Chemotherapy Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: goldbergve@mail.ru. SPIN-код: 7587-0560.

Frolova Irina G., MD, DSc, Professor, Radiology Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9800-9777.

Chernov Vladimir I., MD, DSc, Professor, Department of nuclear medicine, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6301-3612.

Goldberg Aleksey V., Junior Researcher, Radiology Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: agoldyyy@gmail.com. SPIN-код: 4415-0138.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Е.О. Родионов¹, С.В. Миллер¹, М.М. Цыганов^{1,3}, О.В. Черемисина¹,
С.А. Тузиков^{1,2}, Н.В. Литвяков^{1,3}, И.Г. Фролова¹, С.А. Величко¹,
П.И. Лукьяненко⁴, Т.В. Полищук¹

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

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

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск³

Томский НИИ кардиологии, г. Томск⁴

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: scorpion1612@list.ru¹

Аннотация

Представлено клиническое наблюдение комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с назначением персонализированной адъювантной химиотерапии. В качестве предиктивных маркеров используется уровень экспрессии в опухолевой ткани легкого генов монорезистентности ABCC5, RRM1, ERCC1, TOP1, TOP2a, TUBB3 и TYMS после предоперационной химиотерапии. Данный случай свидетельствует о целесообразности оценки экспрессии генов монорезистентности до и после проведения предоперационной химиотерапии и имеет важное значение с точки зрения определения индивидуальной чувствительности опухоли к отдельным химиопрепаратам, что дает возможность планировать лечение конкретного больного.

Ключевые слова: комбинированное лечение, рак легкого, персонализированное лечение, гены монорезистентности, адъювантная химиотерапия.

Результаты хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) III стадии остаются неудовлетворительными, 5-летняя выживаемость составляет лишь 19–24 %, а используемая химиотерапия не дает существенного прироста выживаемости больных [1, 4]. Одной из причин недостаточной эффективности химиотерапии является отсутствие индивидуализированного выбора химиопрепаратов и тактики лечения конкретного больного, когда используются только стандартные клинические, прогностические и предсказательные критерии, не учитывающие чувствительность/резистентность опухоли больного к отдельным препаратам [5]. Чувствительность/резистентность опухолевых клеток к отдельным химиопрепаратам определяют гены монорезистентности. В этом плане для рака легкого описаны такие гены монорезистентности, как ABCC5, RRM1, ERCC1, TOP1, TOP2a, TUBB3 и TYMS. Экспрессию данных генов в опухолевой ткани легкого важно учитывать для персонализации лекарственной терапии НМРЛ [2, 6].

Приводим клиническое наблюдение индивидуализированного подхода к назначению адъювантной химиотерапии НМРЛ, в котором для назначения адъювантной химиотерапии в качестве предиктивных маркеров используется уровень экспрессии в опухолевой ткани легкого генов монорезистентности ABCC5, RRM1, ERCC1, TOP1, TOP2a, TUBB3 и TYMS до лечения и после предоперационной химиотерапии.

Больной С., 55 лет, обратился в Томский НИИ онкологии 13.01.14 с жалобами на одышку смешанного характера при незначительной физической нагрузке, периодические боли тупого характера в грудной клетке слева, малопродуктивный кашель с вязкой мокротой светлого цвета. Считает себя больным с ноября 2013 г., когда появилась одышка и кашель; по месту жительства выполнена флюорография лишь 25.12.13, по результатам которой заподозрен рак левого легкого.

Больному в Томском НИИ онкологии проведено комплексное обследование, включающее

общеклинические анализы, ЭКГ, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, надключичных лимфоузлов, эндосонографию органов средостения, видеогастроскопию, видеоbronхоскопию, компьютерную томографию органов грудной полости. По данным компьютерной томографии (14.01.14) – объем легких слева уменьшен за счет ателектаза язычковых сегментов; структура ателектаза неравномерная с расширением просвета бронхов и, вероятно, распадом легочной ткани; опухоль расположена в развилке верхне- и нижнедолевого бронхов, опухолевая инфильтрация распространяется на нижнедолевой бронх, вероятно, на главный, обтурирует язычковые бронхи, инфильтрирует нижнюю легочную вену, вероятно, перикард, левую ветвь легочной артерии и все долевого (рис. 1). По данным видеоbronхоскопии (13.01.14) – межсегментарная шпора S1-3 и нижняя стенка в/долевого бронха представлены бугристой опухолевой тканью; S3–4 визуализируется до субсегментов; S1–2 сужены до ½. Взята биопсия опухолевой ткани и фрагмент здоровой ткани бронха (с контралатеральной стороны), которые были помещены в пробирку с консервирующим раствором RNALater (Ambion, USA). Данных за отдаленное метастазирование получено не было.

На основании проведенного обследования пациенту был установлен диагноз: центральный рак верхнедолевого бронха слева с прорастанием перикарда и метастатическим поражением лимфоузлов средостения IIIA стадии $T_3N_2M_0$, гистология № 1363-70/14 + ИГХ от 20.01.14: плоскоклеточный рак низкой степени дифференцировки без ороговения.

До операции больному было проведено 2 неоадьювантные химиотерапии по схеме винорелбин/карбоплатин: винорелбин внутривенно в дозе

50 мг на 1-й и 8-й дни цикла в 13:00, во 2-й день, через 20 ч после введения винорелбина внутривенно капельно в 09:00 вводился карбоплатин в дозе 650 мг. Интервал между курсами химиотерапии составил 21 день.

При контрольном обследовании по данным видеоbronхоскопии и спиральной компьютерной томографии – эффект неоадьювантной химиотерапии расценен как стабилизация процесса. Осложнений химиотерапии не наблюдалось. На втором этапе комбинированного лечения 1.04.14 выполнена радикальная операция в объеме пневмонэктомии слева с резекцией перикарда и медиастинальной лимфодиссекцией. Макропрепарат – опухоль до 7 см в диаметре, инфильтрирует верхнюю легочную вену, верхняя доля в ателектазе (рис. 2).

Непосредственно после удаления препарата произведен забор материала для молекулярно-генетического исследования (опухолевая ткань, неизмененная ткань легкого и бронха). Ближайший послеоперационный период протекал без особенностей, швы сняты на 12-е сут после операции. Осложнений не наблюдалось.

По результатам гистологического исследования №7316-32/14 от 08.04.14 – плоскоклеточный рак низкой степени дифференцировки без ороговения с метастатическим поражением 1 из 3 лимфоузлов средостения, II степень лекарственного патоморфоза. Таким образом, послеоперационной диагноз остался прежним.

Выделение РНК из опухолевой ткани биопсийных и операционных образцов производилось с помощью набора Plus RNeasy mini Kit (Qiagen, Germany), уровень экспрессии генов монорезистентности оценивался при помощи количественной ПЦР в режиме реального времени (qPCR) по технологии TaqMan на амплификаторе RotorGene 6000, Corbett Research Australia. Ме-

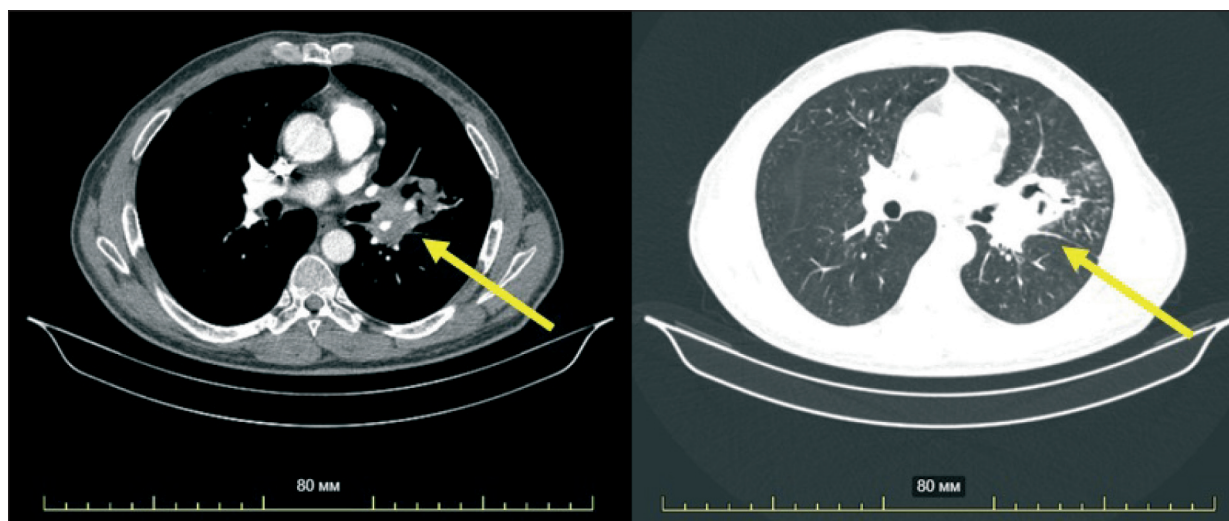


Рис. 1. СКТ. Опухоль (показана стрелкой) расположена в развилке верхне- и нижнедолевого бронхов слева, распространяется на нижнедолевой бронх, вероятно, на главный, обтурирует язычковые бронхи, инфильтрирует нижнюю легочную вену, левую ветвь легочной артерии

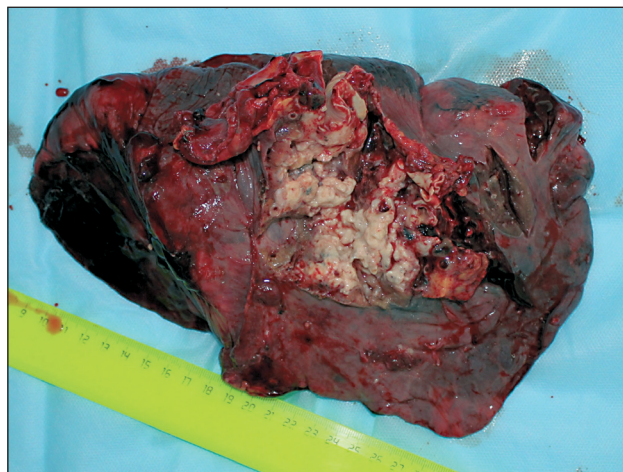


Рис. 2. Удаленное левое легкое. Опухоль в верхней доле до 7 см с распадом, инфильтрирует верхнюю легочную вену, дистальные отделы главного бронха

тодика проведения ПЦР и праймеры описаны в статье Е.Ю. Юмова и др. [3]. Были определены уровни экспрессии генов монорезистентности до лечения: $RRM1=1,039$, $TYMS=0,762$, $ABCC5=0,570$, $ERCC1=0$, $TOP1=0,714$, $TUBB3=2,012$, $TOP2a=0,502$.

По данным молекулярно-генетического анализа операционного материала зафиксировано снижение уровня экспрессии гена $TUBB3=1,875$, а также низкий уровень экспрессии $TOP2a$ (0,673), что свидетельствовало о химиорезистентности к винорелбину и доксорубину соответственно. Резистентность к гемцитабину определяет высокий уровень экспрессии трех генов: $RRM1$, $TYMS$ и $ABCC5$. У больного С. после неоадьювантной химиотерапии в опухоли уровень экспрессии гена $RRM1$ снизился и составил 0,758, уровень $TYMS$ повысился до среднего уровня – 1,400, а экспрессия гена $ABCC5$ увеличилась в два раза и составила 1,065, что свидетельствует о резистентности к гемцитабину. В опухоли после НАХТ обращало на себя внимание отсутствие экспрессии гена $ERCC1$ (0) и экспрессия гена $TOP1$ (0,916) на уровне неизменной ткани бронхов, что определяло чувствительность к препаратам платины и иринотекану соответственно.

По результатам анализа изменения уровней экспрессии генов монорезистентности пациенту

была показана химиотерапия по схеме иринотекан/карбоплатин. С 23.04.14 по 30.04.14 проведен 1 курс индивидуально назначенной адьювантной химиотерапии: иринотекан внутривенно, капельно в дозе 180 мг на 1-й и 8-й дни цикла (23.04.14, 30.04.14) в 13:00. Во 2-й день, через 20 ч после введения иринотекана, в 09:00 внутривенно капельно вводился карбоплатин в дозе 700 мг. С 21.05.14 по 28.05.14 и с 19.06.2014 по 26.06.2014 проведены 2-й и 3-й курсы адьювантной химиотерапии по аналогичной схеме. Интервал между курсами химиотерапии составил 21 день. Курсы неоадьювантной и адьювантной химиотерапии пациент перенес удовлетворительно, осложнений не наблюдалось, что позволило провести полный комплекс лечебных мероприятий в запланированные сроки. Больной выписан из клиники в удовлетворительном состоянии.

В последующем больной наблюдался в контрольные сроки через 1, 3, 6 и 9, 12 и 18 мес. Данные за прогрессирование заболевания, рецидив опухоли, отдаленное метастазирование не получены.

Таким образом, на сегодняшний день персонализация химиотерапии остается важной и актуальной проблемой для немелкоклеточного рака легкого, решение которой может способствовать значительному повышению эффективности терапии НМРЛ. Как было показано во многих исследованиях, гены монорезистентности являются важными предиктивными маркерами для персонализации химиотерапии больным раком легкого [3].

Предлагаемым способом комбинированного лечения в настоящее время пролечено 23 больных раком легкого III стадии. Расчетные показатели годичной безрецидивной выживаемости больных, по сравнению с контрольной группой больных НМРЛ III стадии, в которой проводилось комбинированное лечение с эмпирическим назначением химиотерапии, возросли приблизительно на 20 %, что говорит об эффективности предложенного метода комбинированного лечения ($\chi^2=3,22$; $p=0,073$). Полученные результаты имеют важное значение с точки зрения определения индивидуальной чувствительности опухоли к отдельным химиопрепаратам, что дает возможность планировать лечение конкретного больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Рак легкого. М., 2012. 176 с.
2. Шатохина С.Н., Захарова Н.М., Дедова М.Г., Самбулов В.И., Шабалин В.Н. Морфологический маркер прогрессии новообразования при раке гортани // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59, № 2. С. 66–70.
3. Юмов Е.Л., Цыганов М.М., Литвяков Н.В., Полищук Т.В., Миллер С.В., Родионов Е.О., Тузиков С.А. Экспрессия генов множественной лекарственной устойчивости и монорезистентности при немелкоклеточном раке легкого // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 1. С. 16–22.
4. Goldstraw P., Crowley J., Chansky K., Giroux D.J., Groome P.A., Rami-Porta R., Postmus P.E., Rusch V., Sobin L. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in

the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours // J. Thorac. Oncol. 2007. Vol. 2. P. 706–714.

5. Lan J., Huang H.Y., Lee S.W., Chen T.J., Tai H.C., Hsu H.P., Chang K.Y., Li C.F. $TOP2A$ overexpression as a poor prognostic factor in patients with nasopharyngeal carcinoma // Tumor Biol. 2014. Vol. 35 (1). P. 179–187. doi: 10.1007/s13277-013-1022-6.

6. Wei C.H., Gorgan T.R., Elashoff D.A., Hines O.J., Farrell J.J., Donahue T.R. A meta-analysis of gemcitabine biomarkers in patients with pancreatic-biliary cancers // Pancreas. 2013. 42 (8). P. 1303–1310. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182a23ae4.

Поступила 17.12.16

Принята в печать 29.03.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Родионов Евгений Олегович, аспирант торако-абдоминального отделения, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: scorpion1612@list.ru. SPIN-код: 7650-2129.

Миллер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: miller_sv@sibmail.com. SPIN-код: 6510-9849.

Цыганов Матвей Михайлович, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Томский НИИ онкологии; младший научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Национальный исследовательский Томский государственный университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: tsyganovmm@ya.ru. SPIN-код: 1253-0240.

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

Тузиков Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий торако-абдоминальным отделением, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5662-6431.

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

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: 9800-9777.

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

Лукьяненко Павел Иванович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория МРТ, НИИ кардиологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: Lukans@yandex.ru. SPIN-код: 8861-6301.

Полищук Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация).

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

PERSONALIZED APPROACH TO POSTOPERATIVE CHEMOTHERAPY IN THE COMBINED MODALITY TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER (CLINICAL CASE)

E.O. Rodionov¹, S.V. Miller¹, M.M. Tsyganov^{1,3}, O.V. Cheremisina¹, S.A. Tuzikov^{1,2}, N.V. Litvyakov^{1,3}, I.G. Frolova¹, S.A. Velichko¹, P.I. Lukyanenok⁴, T.V. Polishchuk¹

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

Tomsk State University, Tomsk³

Cardiology Research Institute, Tomsk⁴

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: scorpion1612@list.ru¹

Abstract

We present a clinical case of non-small cell lung cancer treated with personalized adjuvant chemotherapy. The expression levels of drug resistance genes, such as ABCC5, RRM1, ERCC1, TOP1, TOP2a, TUBB3 and TYMS in tumor tissue from non-small cell lung cancer were used as predictive markers. This case shows the usefulness of determination of the expression of drug resistance genes before and after preoperative chemotherapy, and it is important in terms of determining the individual sensitivity of the tumor to chemotherapy drugs, thus allowing the treatment plan for the individual patient to be tailored.

Key words: combination therapy, lung cancer, an individual approach, drug resistance genes, adjuvant chemotherapy.

REFERENCES

1. Trahtenberg A.H., Kolbanov K.I. Lung Cancer. M., 2012. 176 p. [in Russian]
2. Shatokhina, S.N., Zakharova N.M., Dedova M.G., Sambulov V.I., Shabalin V.N. Morphological marker of tumor progression in laryngeal cancer // Voprosy onkologii. 2013. Vol. 59 (2). P. 66–70. [in Russian]

3. Jumov E.L., Cyganov M.M., Litvyakov N.V., Polishchuk T.V., Miller S.V., Rodionov E.O., Tuzikov S.A. Gene expression of multidrug resistance in non-small cell lung cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2014. № 1. P. 16–22. [in Russian]
4. Goldstraw P., Crowley J., Chansky K., Giroux D.J., Groome P.A., Rami-Porta R., Postmus P.E., Rusch V., Sobin L. The IASLC Lung Cancer

Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours // *J Thorac Oncol*. 2007. Vol. 2. P. 706–714.

5. Lan J., Huang H.Y., Lee S.W., Chen T.J., Tai H.C., Hsu H.P., Chang K.Y., Li C.F. *TOP2A* overexpression as a poor prognostic factor in patients with nasopharyngeal carcinoma // *Tumor Biology*. 2014. Vol. 35 (1). P. 179–187. doi: 10.1007/s13277-013-1022-6.

6. Wei C.H., Gorgan T.R., Elashoff D.A., Hines O.J., Farrell J.J., Donahue T.R. A meta-analysis of gemcitabine biomarkers in patients with pancreatico-biliary cancers // *Pancreas*. 2013. Vol. 42 (8). P. 1303–1310. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182a23ae4.

Received 17.12.15

Accepted 29.03.16

ABOUT THE AUTHORS

Rodionov Evgeny O., Postgraduate of Thoracal and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: scorpion1612@list.ru. SPIN- code: 7650-2129.

Miller Sergey V., MD, DSc, Leading Researcher, Thoracal and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: miller_sv@sibmail.com. SPIN- code: 6510-9849.

Tsyganov Matvey M., Junior Researcher, Laboratory of Viral Oncology, Tomsk Cancer Research Institute; Junior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular translational biomedicine, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: TsyganovMM@yandex.ru. SPIN-code: 1253-0240.

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

Tuzikov Sergey A., MD, DSc, Professor, Head of Thoracal and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5662-6431.

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

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

Velichko Svetlana A., MD, Professor, Principal Researcher, Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). SPIN-code: 3424-1996.

Lukyanenok Pavel I., MD, DSc., Senior Researcher, MRI laboratory, Cardiology Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: Lukans@yandex.ru. SPIN-code: 8861-6301.

Polishchuk Tatyana V., MD, PhD, Researcher, Thoracal and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation).

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

СОЛИДНО-ПСЕВДОПАПИЛЛЯРНАЯ ОПУХОЛЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**А.П. Кошель^{1,2}, С.С. Клоков^{1,2}, К.М. Попов¹, С.В. Вторушин²,
М.В. Завьялова², И.В. Степанов², Т.В. Дибина¹, Е.Б. Миронова¹,
Е.С. Дроздов¹**

Медицинский центр им. Г.К. Жерлова, г. Северск¹,
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохране-
ния Российской Федерации, г. Томск²
636013, Томская обл., г. Северск, пер. Чекист, 3, e-mail: apk@gastro.tomsk.ru¹

Аннотация

Представлен результат лечения молодой пациентки с солидно- псевдопапиллярной опухолью подже-
лудочной железы. Данная опухоль является чрезвычайно редкой и, как правило, выявляется случайно
во время профилактических осмотров либо когда опухоль становится больших размеров. Наличие
кистозного образования на поджелудочной железе следует рассматривать в том числе и с позиции
возможности выявления солидно-псевдопапиллярной опухоли. Прогноз заболевания благоприятный,
рецидивы редки.

Ключевые слова: поджелудочная железа, опухоль поджелудочной железы,
солидно-псевдопапиллярная опухоль, иммуногистохимия.

Солидно-псевдопапиллярная опухоль (СППО) – редкое заболевание, составляющее 0,2–2,7 % от общего числа злокачественных опухолей и около 6 % всех экзокринных образований поджелудочной железы [1]. Впервые данная опухоль была диагностирована в 1927 г. у 19-летней девушки, однако в качестве особой формы она была описана только в 1959 г. V.K. Frantz [8].

Название «солидно-псевдопапиллярная опухоль» было принято в 1996 г. экспертами ВОЗ и отражает два основных микроскопических признака: наличие участков солидного строения и псевдососочковых образований. Согласно определению ВОЗ, солидно-псевдопапиллярная опухоль – редкое новообразование с низкой степенью злокачественности, развивающееся преимущественно у молодых женщин, представленное мономорфными клетками, имеющими различную экспрессию эпителиальных, мезенхимальных и эндокринных маркеров и формирующими солидные и псевдопапиллярные структуры с частым развитием кистозно-геморрагических изменений [9]. В международной гистогенетической классификации опухолей поджелудочной железы выделяют две формы: СППО в группе пограничных новообразований и СПП-карциному в группе злокачественных новообразований [3]. Пути метастазирования опухоли: лимфатические узлы, печень, селезенка, мезоколон [5].

Вместе с тем гистогенез опухоли не известен, и в большинстве сообщений она рассматривается как пограничная злокачественная опухоль с хорошим прогнозом – 5-летняя выживаемость составляет 97 % [12, 13, 15, 16, 20]. Гипотезы гистогенеза СППО основаны на результатах исследований иммуногистохимической (ИГХ) экспрессии определенных маркеров, а также ультраструктурных особенностей опухолевых клеток. Однако ни одна из существующих гипотез гистогенеза СППО не утвердилась в качестве окончательной.

В связи с совершенствованием инструментальной и морфологической диагностики в последнее время имеется тенденция к повышению частоты встречаемости этой патологии. По мнению некоторых авторов, солидные псевдопапиллярные опухоли могут составлять более 24 % всех хирургически резецированных кистозных новообразований ПЖ и около 30 % всех опухолей ПЖ у пациентов до 40 лет [1]. При этом этиология и факторы риска развития СППО остаются неизвестными. Данные опухоли выявлялись у беременных женщин и пациентов, перенесших травму, однако убедительных доказательств, которые позволили бы считать эти факторы причиной возникновения СППО, не получено. По мнению Г.А. Сташук и др. [2], беременность, как и травма, провоцирует проявление симптомов уже имевшегося ранее образования.

На основании анализа 718 случаев СППО, приведенных в англоязычной литературе, Т. Paravramidis et al. [14] делают вывод о том, что чаще всего данное заболевание диагностируется у молодых женщин, средний возраст которых составляет 22 года. Следует отметить, что существуют описания данных опухолей и у детей, и у мужчин [13, 16, 17, 19].

Солидно-псевдопапиллярная опухоль, как правило, не имеет специфичной клинической картины. Пациенты могут предъявлять жалобы на диспепсию, немотивированную потерю массы тела, тошноту, рвоту, а также наличие объемного образования в брюшной полости. Практически в половине случаев опухоль является находкой при обследовании по поводу другой патологии. Крайне редко, при локализации в области головки поджелудочной железы, опухоль может вызвать обтурацию желчных протоков с развитием механической желтухи. Описаны случаи спонтанного разрыва опухоли с развитием гемоперитонеума. Крайне редко опухоль манифестирует как острый панкреатит или как посттравматические кисты поджелудочной железы [10, 18].

Рентгеноскопия, ультрасонография и компьютерная томография играют ведущую роль в диагностике СППО. По данным КТ опухоль выглядит как четко очерченное округлое гиподенсное образование, представленное солидным и кистозным компонентами в различных соотношениях без внутренних перегородок. Опухоль отграничена от окружающей ткани поджелудочной железы и имеет фиброзную капсулу, в которой могут встречаться кальцинаты [11]. Солидная часть располагается преимущественно по периферии и при внутривенном усилении накапливает контраст [6]. На ультрасонографии СППО представлена как изо- или гипоехогенное образование на фоне неизменной паренхимы поджелудочной железы.

Несмотря на то, что пункционная биопсия может помочь в установлении диагноза до операции, по мнению большинства авторов, в этом нет необходимости [4, 5]. Дифференциальный диагноз следует проводить с кистозными или солидными образованиями поджелудочной железы [5, 8].

Методом выбора в лечении СППО является радикальная резекция, если это технически выполнимо. При этом могут быть использованы любые методики: от различного объема панкреатодуоденальной резекции (операция Whipple's, пилорусохраняющая панкреатодуоденальная резекция, дистальная резекция поджелудочной железы) до энуклеации или иссечения опухоли. Пункционное лечение не показано. Химиотерапия не имеет доказанной эффективности. Прогноз после удаления опухоли, как правило, благоприятный, даже при наличии метастазов или рецидивах опухоли [7].

При гистологическом исследовании в большинстве случаев выявляют солидный рост по пе-

риферии опухоли, поскольку в центре опухолевые клетки становятся discohesive и формируют псевдопапиллы. В ряде случаев отмечается обширный фиброз внутри опухоли с очагами кальцификации и оссификации, большим количеством пенистых макрофагов, кровоизлияниями, отложениями кристаллов холестерина.

В диагностике СППО ведущее место занимает иммуногистохимическое исследование. При этом ключевое значение имеет dot-like тип экспрессии таких маркеров, как CD10 и CD99, а также цитоплазматическая экспрессия виментина и ядерная или ядерно-цитоплазматическая экспрессия β -катенина и циклина D1. Экспрессия эпителиальных цитокератинов, эндокриноцитных маркеров (хромогранин А) обычно негативная. Следует отметить, что в ряде случаев может быть отмечена позитивная реакция с антителами к синаптофизину. Кроме того, отмечается ядерная экспрессия рецепторов прогестерона и неравномерно выраженная положительная реакция с α -1-антитрипсином.

Мы представляем наблюдение молодой женщины, у которой СППО поджелудочной железы была выявлена случайно.

Больная М., 1981 г.р., поступила в ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова» 24.11.2014 г. в плановом порядке. При поступлении предъявляла жалобы на наличие пальпируемого образования в левом подреберье. Масса тела стабильная. Дизурии нет.

Из анамнез: в мае–июне 2014 г. на фоне полного здоровья самостоятельно заметила появление образования в левом подреберье при движении, в положении лежа. Со временем образование увеличивалось в размере. В начале ноября 2014 г. образование стало чувствоваться руками, появилось визуальное «выбухание» живота.

МРТ брюшной полости с болюсным введением гадолиний-содержащего контрастного вещества (29.10.2014): печень не увеличена, признаков патологического накопления парамагнетика не выявлено. В области хвоста поджелудочной железы определяется кистозное образование с белковым содержимым с тонкой капсулой, неоднородное по структуре с признаками, пристеночного объемного мягкотканого компонента, накапливающего парамагнетик в венозную фазу (рис. 1). Тело поджелудочной железы растягивается по поверхности кисты, стенка желудка оттеснена и имеет острые углы на границе с опухолью. Вирсунгов проток не расширен. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Заключение: признаки серозной цистаденомы хвоста поджелудочной железы.

При трансабдоминальном УЗИ (25.11.2014): поджелудочная железа: контуры неровные и нечеткие на уровне хвоста, размеры: головка – 22 мм, тело – 15 мм, экзогенность повышена, структура неоднородная. В проекции хвоста гипоехогенное образование округлой формы, разме-

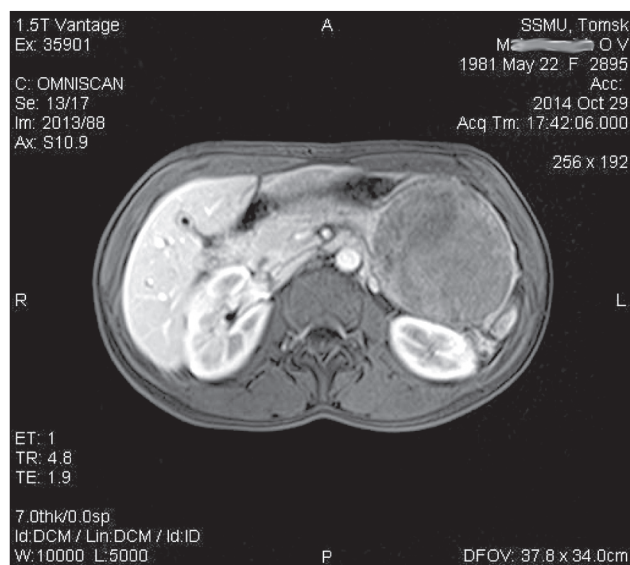


Рис. 1. МР-томография. Киста в проекции хвоста поджелудочной железы

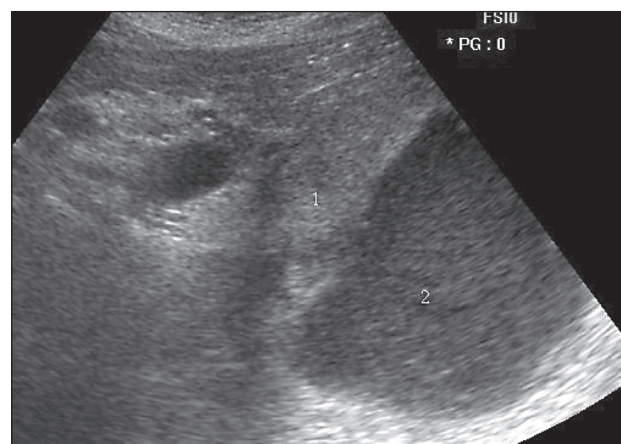


Рис. 2. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование, 2D режим. Кистозное образование в проекции хвоста поджелудочной железы: 1 – поджелудочная железа; 2 – кистозное образование с неоднородным содержимым

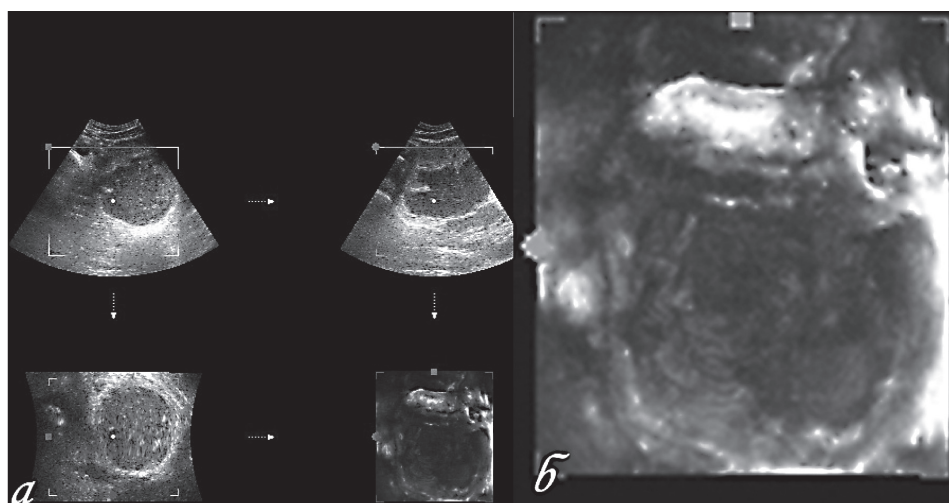


Рис. 3. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование, 3D режим:
а) три взаимно перпендикулярные плоскости формируют трехмерный массив;
б) трехмерная реконструкция – кистозное образование с толстой стенкой и бугристым внутренним контуром

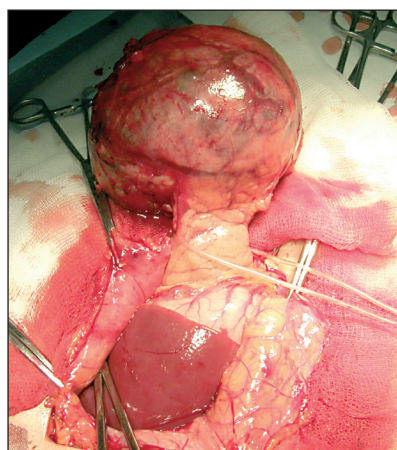


Рис. 4. Киста хвоста поджелудочной железы выведена в операционную рану

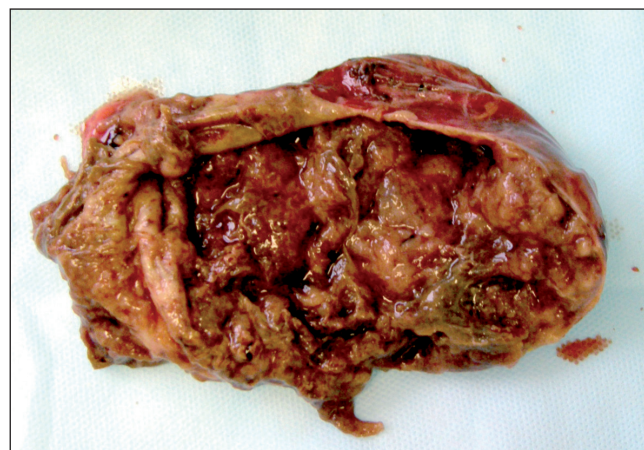


Рис. 5. Макропрепарат. Новообразование солидно-кистозного строения

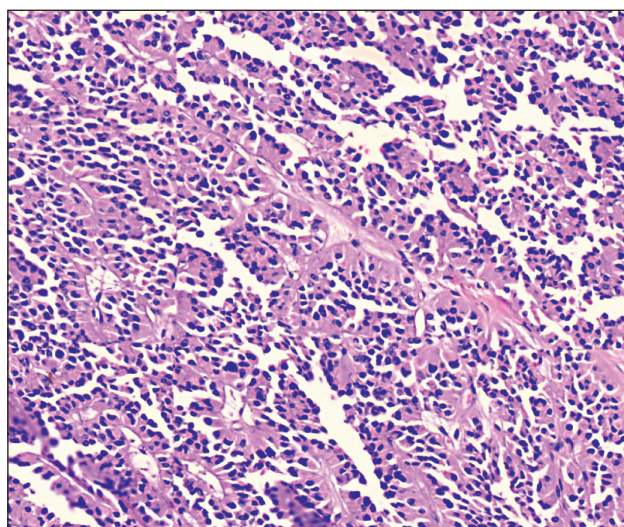


Рис. 6. Микрофото. Солидно-псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы, папиллярные структуры в опухоли. Окраска гематоксилин-эозин, $\times 400$

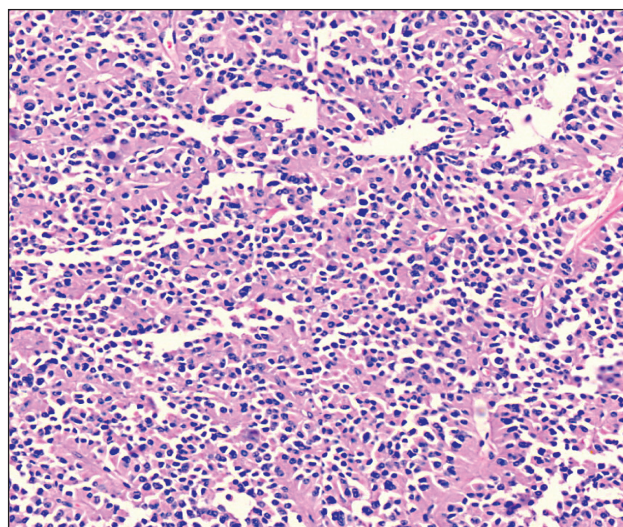


Рис. 7. Микрофото. Солидно-псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы, участки опухоли солидного строения. Окраска гематоксилин-эозин, $\times 400$

рами $100 \times 89 \times 96$ мм, с гиперэхогенной стенкой, толщиной 5–8 мм и неоднородным содержимым – пристеночно гиперэхогенные массивные наложения (рис. 2), в большом количестве смещаема эховзвесь. При трехмерном ультразвуковом исследовании (рис. 3) после постобработки в полупрозрачном режиме со сглаживанием поверхности: внутренний контур образования бугристый, фрагментами с резко гиперэхогенными линейными включениями – фиброзные изменения(?), стенка на срезе значительно утолщена; в режиме ЦДК кровотоков по периферии данного образования, сосуды хвоста поджелудочной железы несколько оттеснены кпереди, образование имеет собственную сосудистую ножку, в режиме аппаратной функции мультислайсинг при ротации трехмерного массива хорошо визуализируется связь с паренхимой поджелудочной железы. Заключение: образование с неоднородной структурой в проекции хвоста поджелудочной железы.

ФГДС: патологии рельефа слизистой пищевода, желудка, ДПК нет.

На основании данных предоперационного обследования выставлен диагноз: Киста хвоста поджелудочной железы? Киста забрюшинного пространства слева?

26.11.2014 выполнена операция. Доступ – верхнесрединная лапаротомия. При ревизии: печень не изменена, вскрыта сальниковая сумка, в которой имеется кистозное образование размером 10×10 см, исходящее из хвоста поджелудочной железы, ткань железы обычной окраски и консистенции, селезенка не заинтересована. Рассечена брюшина, киста с хвостом поджелудочной железы выведена в рану (рис. 4). При выделении кисты выявлено, что к ней подходят артерия до 3 мм в диаметре и

выходит вена диаметром до 6–7 мм. Ткань хвоста поджелудочной железы распластана по кисте, местами в виде островков. Выполнена резекция хвоста поджелудочной железы с новообразованием в пределах здоровых тканей. Макропрепарат: киста, размером 10×10 см, с фрагментом поджелудочной железы. На разрезе: киста с плотной стенкой, внутренняя поверхность выстлана железистой тканью светло-коричневого цвета, в просвете – геморрагическое содержимое без сгустков (рис. 5).

При морфологическом исследовании в препаратах из кистозного образования выявлена опухоль, представленная мономорфными клетками полигональной и неправильной формы, с эозинофильной цитоплазмой. Ядра клеток нормохромные, овальные или угловатые. Митозы в клетках не определяются. Гистоархитектоника опухоли неоднородная, местами опухолевые клетки расположены радиально вокруг фиброваскулярных тяжей формируя псевдопапиллярные и микропапиллярные структуры (рис. 6), а также структуры типа розеток и солидные поля (рис. 7). Строма опухоли представлена тонкими гиалинизированными фиброзными прослойками. В части полей зрения внеклеточно определяется скопление розовых масс. Капсула опухоли представлена гиалинизированной фиброзной тканью. В некоторых участках в толще капсулы определяются замурованные фокусы опухолевой ткани. Распространения опухоли за пределы капсулы нет. Некрозов опухолевой ткани нет. Со стороны капсулы к опухоли прилежит ткань поджелудочной железы типичного строения.

Для уточнения гистотипа новообразования проведено иммуногистохимическое исследование. Выявлено, что в опухолевых клетках отсутству-

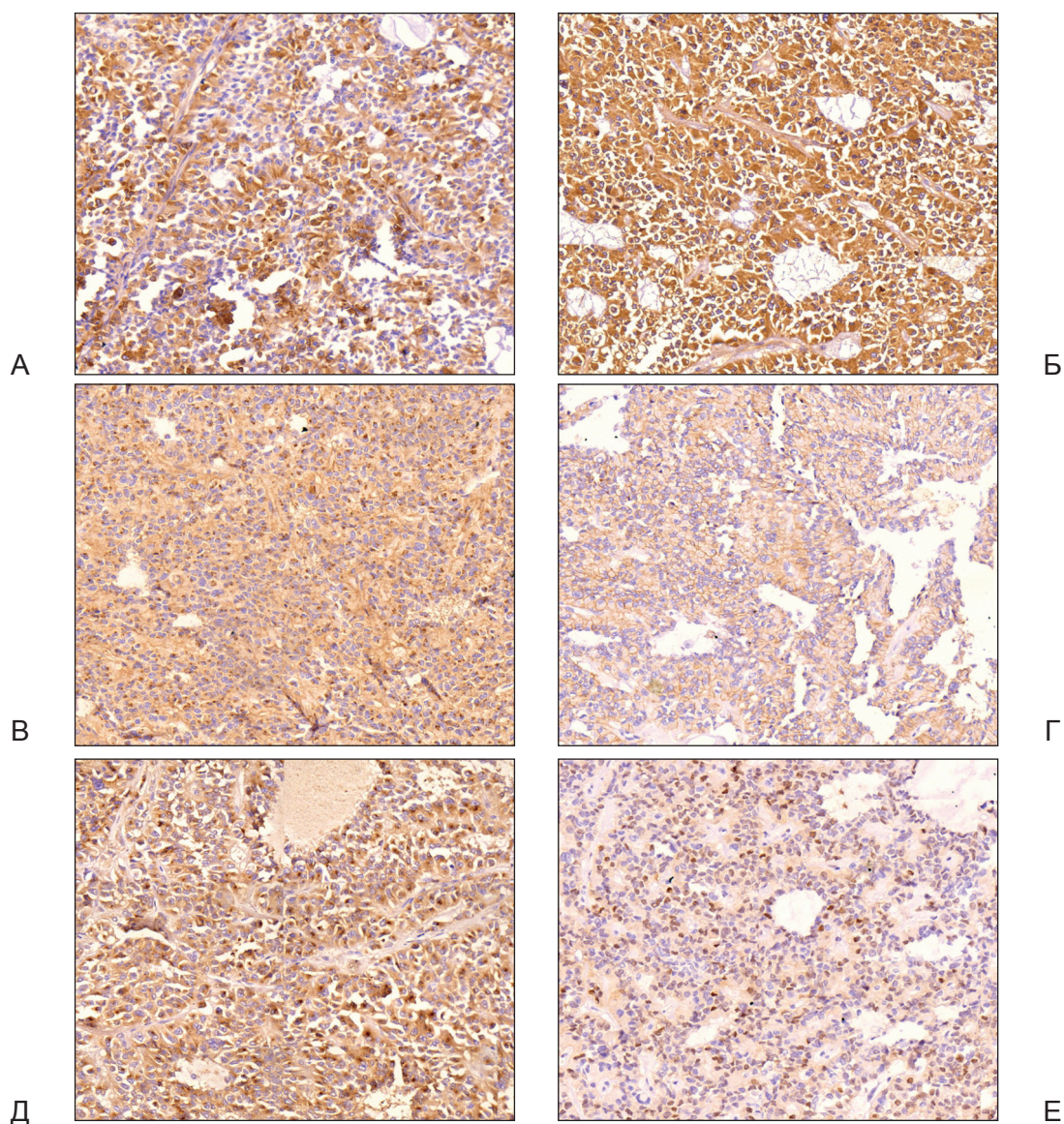


Рис. 8. Иммуногистохимическое исследование. Солидно-псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы:

а – положительное цитоплазматическое окрашивание опухолевых клеток к виментину, $\times 400$; б – выраженное положительное цитоплазматическое окрашивание опухолевых клеток к α -1 антитрипсину, $\times 400$; в – положительное dot-like окрашивание опухолевых клеток к CD99, $\times 400$; г – положительное мембранное окрашивание опухолевых клеток к CD56, $\times 400$; д – цитоплазматическое и перинуклеарное dot-like окрашивание опухолевых клеток к CD10, $\times 400$; е – положительная ядерная экспрессия циклина D1 в опухолевых клетках, $\times 400$

ет экспрессия цитокератина AE1/AE3 (Clone AE1/AE3, Dako), цитокератина 7 (Clone OV-TL 12/30, Dako), хромогранина A (Polyclonal, Dako), синаптофизина (Clone SY38, Dako), CEA (Clone II-7, Dako). Большинство клеток опухоли имеют положительное цитоплазматическое окрашивание к виментину (Clone V9, Dako), α -1 антитрипсину (Polyclonal, Dako), отмечается фокальное ядерно-цитоплазматическое окрашивание к β -катенину (Clone E247, abcam). В клетках опухоли отмечается положительное мембранное окрашивание к CD56 (Clone 123C3, Dako), положительное перинуклеарное окрашивание виде dot-like к CD99 (Clone 12E7, Dako) и CD10 (Clone 56C6, Dako), ядерное окрашивание к Cyclin D1 (Clone EP12, Dako) и рецептору прогестерона (Receptor Clone PgR636, Dako).

Индекс пролиферативной активности, оцененный по ядерному окрашиванию в клетках опухоли Ki-67 (Clone MIB-1, Dako), был менее 0,5 % (рис. 8).

Заключение: Солидно-папиллярная опухоль поджелудочной железы (опухоль Frantz-Gruber) с пограничным (неопределенным) потенциалом злокачественности (учитывая отсутствие признаков сосудистой и экстракапсулярной инвазии, некрозов, ядерного полиморфизма, низкую пролиферативную активность клеток).

04.12.2014, на 8-е сут после операции пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. При контрольном обследовании через год после операции в ноябре 2015 г. Жалоб не предъявляет, работает на прежнем месте. По данным трансабдоминального УЗИ, МСКТ ор-

ганов брюшной полости – признаков рецидива и прогрессирования процесса нет.

Таким образом, представленный случай демонстрирует необходимость углубленного гистоло-

гического исследования кистозных образований поджелудочной железы на предмет выявления СППО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гордиенко Е.Н., Паклина О.В., Чекмарева И.А., Ротин Д.Л., Горин Д.С. Семейство МУС генов в солидно-псевдопапиллярной опухоли поджелудочной железы // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2013. № 2. С. 13–21.
2. Сташук Г.А., Гуревич Л.Е., Мокин М.В. Сольдино-псевдопапиллярные опухоли поджелудочной железы (два клинических наблюдения) // Вестник рентгенологии и радиологии. 2006. № 3. С. 52–58.
3. Степанова Ю.А., Кармазановский Г.Г., Кубышкин В.А., Щеголев А.И. Редкие кистозные образования поджелудочной железы: дифференциальная лучевая диагностика // Украинский журнал хірургії. 2013. Т. 22, № 3. С. 99–115.
4. Bardales R.H., Centeno B., Mallory J.S., Lai R., Pochapin M., Guter G., Stanley M.W. Endoscopic Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology diagnosis of solid-pseudopapillary tumor of the pancreas. A rare neoplasm of elusive origin but characteristic cytomorphologic features // Am. J. Clin. Pathol. 2004. Vol. 121 (5). P. 654–662.
5. Byron E.C. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas, diagnosis by cytology // South Med. J. 1998. Vol. 91. P. 973–977.
6. Cao D., Antonescu C., Wong G., Winter J., Maitra A., Adsay N.V., Klimstra D.S., Hruban R.H. Positive immunohistochemical staining of KIT in solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas is not associated with KIT/PDGFR mutations // Modern Pathol. 2006. Vol. 19 (9). P. 1157–1163.
7. Darius T., Brouwers J., Van Dijk H., Bernard P. Solid and Cystic Papillary Neoplasm of the Pancreas: A Rare Tumour in Young Women // Acta Chir. Belg. 2006. Vol. 106 (6). P. 726–729.
8. Frantz V.K. Tumors of the pancreas // Atlas of tumor pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1959. P. 32–33.
9. Hamilton S.R., Altonen L.A. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon, 2000. 314 p.
10. Hansson B., Hubens G., Hagendorens M., Deprettere A., Colpaert C., Eyskens E. Frantz's tumour of the pancreas presenting as a post-traumatic pseudocyst // Acta Chir. Belg. 1999. Vol. 99 (2). P. 82–84.
11. Lee J.H., Yu J.S., Kim H., Kim J.K., Kim T.H., Kim K.W., Park M.S., Kim J.H., Kim Y.B., Park C. Solid pseudopapillary carcinoma of the pancreas: differentiation from benign solid pseudopapillary tumour using CT and MRI // Clin. Radiol. 2008. Vol. 63 (9). P. 1006–1014. doi: 10.1016/j.crad.2008.04.007.
12. Martin R.C., Klimstra D.S., Brennan M.F., Conlon K.C. Solid - pseudopapillary tumor of the pancreas: a surgical enigma? // Ann. Surg. Oncol. 2002. Vol. 9 (1). P. 35–40.
13. Meshikhes A.W., Atassi R. Pancreatic pseudopapillary tumor in a male child // J. Pancreas. 2004. Vol. 5 (6). P. 505–511.
14. Papavramidis T., Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature // J. Amer. Coll. Surg. 2005. Vol. 200 (6). P. 965–972.
15. Petrakis I., Vrachassotakis N., Kogerakis N., Hatzidakis A., Zoras O., Chalkiadakis G. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: report of a case after a 10-year follow-up and review of the literature // Pancreatol. 2001. Vol. 1 (2). P. 123–128.
16. Raffel A., Cupisti K., Krausch M., Braunstein S., Tröbs B., Goretzki P.E., Willnow U. Therapeutic strategy of papillary cystic and solid neoplasm: a rare non-endocrine tumor of the pancreas in children // Surg. Oncol. 2004. Vol. 13 (1). P. 1–6.
17. Rebhandl W., Felberbauer F.X., Puig S., Paya K., Hochschorner S., Barlan M., Horcher E. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas (Frantz tumor) in children: report of four cases and review of the literature // J. Surg. Oncol. 2001. Vol. 76 (4). P. 289–296.
18. Sakagami J., Kataoka K., Sogame Y., Taii A., Ojima T., Kanemitsu D., Takada R., Ito R., Motoyoshi T., Yasuda H., Mitsufuji S., Okanoue T. Solid Pseudopapillary Tumor as a possible cause of acute pancreatitis // J. Pancreas. 2004. Vol. 5 (5). P. 348–352.
19. Takahashi H., Hashimoto K., Hayakawa H., Kusakawa M., Okamura K., Kosaka A., Mizumoto R., Katsuta K. Solid cystic tumor of the pancreas in elderly men: report of a case // Japan J. Surg. 1999. Vol. 29 (12). P. 1264–1267.
20. Zeytinlu M., Firat O., Nart D., Coker A., Yüzer Y., Tekeşin O., Özütmez Ö., Killi R. Solid and cystic papillary neoplasms of the pancreas: report of four cases // Turk. J. Gastroenterol. 2004. Vol. 15 (3). P. 178–182.

Поступила 19.02.16

Принята в печать 01.04.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Попов Константин Михайлович, кандидат медицинских наук, врач-хирург ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова» (г. Северск). E-mail: surg123@vtomske.ru.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720.

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-код: 1229-0323.

Степанов Иван Вадимович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: ivanstepanov@sibmail.com. SPIN-код: 5930-3160.

Дибина Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики, ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова» (г. Северск).

Миронова Елена Борисовна, доктор медицинских наук, заместитель главного врача ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: mironovaelena@seversk.tomsknet.ru. SPIN-код: 7467-9901.

Дроздов Евгений Сергеевич, врач-онколог ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: johnacro@list.ru.

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

SOLID-PSEUDOPAPILLAR NEOPLASM OF THE PANCREAS IN A YOUNG WOMAN: A CLINICAL CASE

A.P. Koshel^{1,2}, S.S. Klovov^{1,2}, K.M. Popov¹, S.V. Vtorushin², M.V. Zavyalova², I.V. Stepanov², T.V. Dibina¹, E.B. Mironova¹, E.S. Drozdov¹

G.K. Zherlov Medical Center, Seversk¹,
Siberian State Medical University, Tomsk²
3, Chekist str., Seversk-636013, Tomsk Region, Russia, e-mail: apk@gastro.tomsk.ru¹

Abstract

Treatment outcomes of soloid-pseudopapillar tumor of the pancreas in a young woman have been presented. Soloid-pseudopapillar tumor of the pancreas is a rare neoplasm. As a rule, it is detected by chance during routine screening US examinations. Diagnosis is frequently delayed and tumor size at presentation is frequently large. In case of systic pancreatic lesion, soloid-pseudopapillar tumor should be considered in the diagnosis. As a low-grade malignancy, the tumor seldom recurs and metastasizes.

Key words: the pancreas, pancreatic tumor, soloid-pseudopapillar tumor, immunohistochemistry.

REFERENCES

- Gordienko E.N., Pakhlina O.V., Chekmareva I.A., Rothin D.L., Gorin D.S. MYC family genes in solid-pseudopapillary tumors of the pancreas // Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika I.P. Pavlova. 2013. № 2. P. 13–21. [in Russian]
- Stashuk G.A., Gurevich L.Ye., Mokin M.V. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: two cases // Vestnik rentgenologii i radiologii. 2006. № 3. P. 52–58. [in Russian]
- Stepanova Ju.A., Karmazanovskij G.G., Kubyshkin V.A., Shhegolev A.I. Rare pancreatic cysts: differential diagnosis of radiation // Ukraïns'kij zhurnal hirurgii. 2013. Vol. 22 (3). P. 99–115. [in Russian]
- Bardales R.H., Centeno B., Mallory J.S., Lai R., Pochapin M., Guiter G., Stanley M.W. Endoscopic Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology diagnosis of solid-pseudopapillary tumor of the pancreas. A rare neoplasm of elusive origin but characteristic cytomorphologic features // Am. J. Clin. Pathol. 2004. Vol. 121 (5). P. 654–662.
- Byron E.C. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas, diagnosis by cytology // South Med. J. 1998. Vol. 91. P. 973–977.
- Cao D., Antonescu C., Wong G., Winter J., Maitra A., Adsay N.V., Klimstra D.S., Hruban R.H. Positive immunohistochemical staining of KIT in solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas is not associated with KIT/PDGFR mutations // Modern Pathol. 2006. Vol. 19 (9). P. 1157–1163.
- Darius T., Brouwers J., Van Dijk H., Bernard P. Solid and Cystic Papillary Neoplasm of the Pancreas: A Rare Tumour in Young Women // Acta Chir. Belg. 2006. Vol. 106 (6). P. 726–729.
- Frantz V.K. Tumors of the pancreas // Atlas of tumor pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1959. P. 32–33.
- Hamilton S.R., Altonen L.A. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon, 2000. 314 p.
- Hansson B., Hubens G., Hagendorens M., Deprettere A., Colpaert C., Eyskens E. Frantz's tumour of the pancreas presenting as a post-traumatic pseudocyst // Acta Chir. Belg. 1999. Vol. 99 (2). P. 82–84.
- Lee J.H., Yu J.S., Kim H., Kim J.K., Kim T.H., Kim K.W., Park M.S., Kim J.H., Kim Y.B., Park C. Solid pseudopapillary carcinoma of the pancreas: differentiation from benign solid pseudopapillary tumour using CT and MRI // Clin. Radiol. 2008. Vol. 63 (9). P. 1006–1014. doi: 10.1016/j.crad.2008.04.007.
- Martin R.C., Klimstra D.S., Brennan M.F., Conlon K.C. Solid - pseudopapillary tumor of the pancreas: a surgical enigma? // Ann. Surg. Oncol. 2002. Vol. 9 (1). P. 35–40.
- Meshikhes A.W., Atassi R. Pancreatic pseudopapillary tumor in a male child // J. Pancreas. 2004. Vol. 5 (6). P. 505–511.
- Papavramidis T., Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature // J. Amer. Coll Surg. 2005. Vol. 200 (6). P. 965–972.
- Petrakis I., Vrachassotakis N., Kogerakis N., Hatzidakis A., Zoras O., Chalkiadakis G. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: report of a case after a 10-year follow-up and review of the literature // Pancreatol. 2001. Vol. 1 (2). P. 123–128.
- Raffel A., Cupisti K., Krausch M., Braunstein S., Tröbs B., Goretzki P.E., Willnow U. Therapeutic strategy of papillary cystic and solid neoplasm: a rare non-endocrine tumor of the pancreas in children // Surg. Oncol. 2004. Vol. 13 (1). P. 1–6.
- Rebhandl W., Felberbauer F.X., Puig S., Paya K., Hochschorner S., Barlan M., Horcher E. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas (Frantz tumor) in children: report of four cases and review of the literature // J. Surg. Oncol. 2001. Vol. 76 (4). P. 289–296.
- Sakagami J., Kataoka K., Sogame Y., Taii A., Ojima T., Kanemitsu D., Takada R., Ito R., Motoyoshi T., Yasuda H., Mitsufoji S., Okanoue T. Solid Pseudopapillary Tumor as a possible cause of acute pancreatitis // J. Pancreas. 2004. Vol. 5 (5). P. 348–352.
- Takahashi H., Hashimoto K., Hayakawa H., Kusakawa M., Okamura K., Kosaka A., Mizumoto R., Katsuta K. Solid cystic tumor of the pancreas in elderly men: report of a case // Japan J. Surg. 1999. Vol. 29 (12). P. 1264–1267.
- Zeytinlu M., Firat O., Nart D., Coker A., Yüzer Y., Tekeşin O., Özitemiz O., Killi R. Solid and cystic papillary neoplasms of the pancreas: report of four cases // Turk. J. Gastroenterol. 2004. Vol. 15 (3). P. 178–182.

Received 19.02.16
Accepted 01.04.16

ABOUT THE AUTHORS

Koshel Andrey P., MD, DSc, Professor, Head Physician of G.K. Zherlov Medical Center (Seversk), Head of Surgery Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: apk@gastro.tomsk.ru, SPIN-code: 3403-0894.
Klovov Sergey S., MD, PhD, Deputy Chief Physician of the G.K. Zherlov Medical Center (Seversk), Associate Professor, Surgery Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: sergeyklovov@mail.ru.
Popov Konstantin M., MD, PhD, Physician of the G.K. Zherlov Medical Center (Seversk, Russia). E-mail: surg123@vtomske.ru.
Vtorushin Sergey V., MD, DSc, Professor, Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: vtorushin@rambler.ru. SPIN-code: 2442-4720.
Zavyalova Marina V., MD, DSc, Professor, Head of Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-code: 1229-0323.

Stepanov Ivan V., MD, PhD, Assistant Professor, Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: ivanstepanov@sibmail.com. SPIN-code: 5930-3160.

Dibina Tatyans V., MD, PhD, doctor of ultrasonic diagnostics, the G.K. Zherlov Medical Center (Seversk, Russia).

Mironova Elena B., MD, DSc, Deputy Chief Physician of Tomsk Oncological Hospital (Tomsk, Russia). E-mail: mironovaelena@seversk.tomsknet.ru. SPIN-code: 7467-9901.

Drozdov Eudeny S., Physician of Tomsk Oncological Hospital (Tomsk, Russia). E-mail: johnacro@list.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ РАДИОЛОГОВ: НОВЫЙ ПРЕЗИДЕНТ, НОВОЕ НАЗВАНИЕ И НОВОЕ ВИДЕНИЕ РАЗВИТИЯ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В СТРАНЕ

23 мая состоялся очередной отчетно-выборный XI съезд Российской ассоциации радиологов (РАР), которая, начиная с 1916 г., является единственным всероссийским профессиональным объединением всех лучевых диагностов и врачей смежных специальностей в нашей стране и представляет нашу страну в международных общественных организациях. В работе съезда приняли участие 53 делегата из 32 регионов нашей страны, имеющих право голоса согласно Уставу РАР.

По традиции, с отчетом о проделанной работе выступила Президент Ассоциации, профессор Н.И. Рожкова.

Были отмечены позитивные тенденции в работе ассоциации, в частности:

- Возобновилось проведение крупномасштабных ежегодных общенациональных конгрессов РАР, приуроченных к Всемирному дню рентгенологии (8 ноября), которые установили новую планку в содержании и качестве проведения подобных мероприятий

- Представители РАР вошли в совет по непрерывному медицинскому образованию (НМО) и начали работу в этой области

- РАР начал организовывать и проводить образовательные школы по лучевой диагностике

- РАР организовал и успешно провел научные и культурные мероприятия, связанные с Днем России на Конгрессе Европейского общества радиологов (ECR) в 2014 г., президентом которого впервые в истории стал отечественный рентгенолог – профессор В.Е. Сеницын.

В состоявшейся после отчета дискуссии, в которой приняли участие профессора Тюрин И.Е. (Москва), Черемисин В.М. (Санкт-Петербург), Васильева А.Ю. (Москва), Терновой С.К. (Москва) и другие участники Съезда, деятельность руководства РАР была в целом одобрена.

Были высказаны предложения по дальнейшему развитию Общества:

- Углубление взаимодействия с региональными отделениями и индивидуальными членами Общества;

- Активизация работы Общества в развитии системы непрерывного профессионального образования;

- Улучшение работы руководящих органов РАР, необходимость создания рабочих групп по наиболее актуальным вопросам;

- Взаимодействие с другими профессиональными объединениями врачей лучевой диагностики и лучевой терапии и смежных специальностей;

- Защита профессиональных интересов рентгенологов и радиологов

Важным вопросом стало обсуждение дополнений к действующему уставу РАР. В выступлении председателя комиссии профессора Нуднова Н.В. (Москва) были сделаны предложения об изменении названия Ассоциации, созданию правления общества, уточнены правила членства в обществе отдельных специалистов и профессиональных организаций и ряд других вопросов.

По итогам дискуссии принято решение:

- вернуть историческое, данное в 1916 г., название - Российское общество рентгенологов и радиологов (РОРР);

- наряду с Президиумом, постоянно действующим исполнительным органом общества, принято решение учредить Правление общества, в которое войдут члены профильной комиссии по лучевой диагностике Минздрава России.

На состоявшихся выборах руководящих органов Общества были избраны:

- Президент - доктор медицинских наук, профессор, Сеницын Валентин Евгеньевич, руководитель Центра лучевой диагностики ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России»;

- Вице президенты - профессора Важенин А.В. (Челябинск), Кармазановский Г.Г. (Москва), Тюрин И.Е. (Москва) и Черемисин В.М. (Санкт-Петербург).

Избран новый состав президиума РОРР в количестве 26 человек.

Генеральным секретарем в соответствии с решением съезда стал профессор Нуднов Николай Васильевич, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России».

Резолюцию Съезда и состав руководящих органов можно посмотреть по ссылке
<http://www.russian-radiology.ru/>

**ОЧЕРЕДНОЙ ЕЖЕГОДНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА РЕНТГЕНОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СОСТОИТСЯ 7-9 НОЯБРЯ 2016,
МОСКВА, КОНГРЕСС-ЦЕНТР ЗДАНИЯ ПРАВИТЕЛЬСТВА МОСКВЫ,
НОВЫЙ АРБАТ, 36/9**

Вся информация о конгрессе: www.russian-radiology.ru, www.congress-ph.ru