

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Томский национальный
исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

Журнал издается при поддержке Национального
союза «Ассоциация онкологов России»

Издается с мая 2002 г.
Индекс по каталогу «Роспечать» - 46827

Адрес редакции:
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru
тел.: (3822)418089, 513269
Факс: (3822)514097
www.siboncoj.ru
www.http://onco.tnimc.ru/journal /
Электронная версия журнала также
представлена на сайтах: www.rosoncweb.ru/
library/journals/sib_oncology/
http://elibrary.ru/

Журнал зарегистрирован 20.03.2003 г. в Мини-
стерстве Российской Федерации по делам печат-
ти, телерадиовещания и средств массовых ком-
муникаций. Свидетельство № 77-14937
Журнал включен в Перечень ведущих рецензируе-
мых научных изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертаций на со-
искание ученой степени доктора и кандидата наук
Журнал включен в Реферативный журнал и базы
данных ВИНИТИ, БД «Российский индекс научно-
го цитирования». Сведения о журнале ежегодно
публикуются в международной справочной систе-
ме по периодическим и продолжающимся издани-
ям «Ulrich's Periodicals Directory»

Редакторы:
В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина
Верстка:



Подписано в печать 31.10.2017 г.
Формат 60x84^{1/8}.
Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 14,3; усл. печ. л. 13,3; уч.-изд. л. 14,4.
Тираж 1000 экз. Заказ 42.

Учебная производственная типография ТГУ,
634050, г. Томск, пр. Ленина, 66.
При перепечатке ссылка на «Сибирский
онкологический журнал» обязательна
© Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук

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

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

Том 16, № 5 2017

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., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)

В.И. Чернов, д.м.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., член-корр. РАН, 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)

Н.В. Литвяков, д.б.н. (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, MS MD, F.A.C.S. (США)

А. Ю, профессор (Тайвань)

The Founder of the journal is
Federal State Budgetary Scientific Institution
«Tomsk National Research Medical Center
of the Russian Academy of Sciences»

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

The journal is published with the support
of the Russian Oncology Association

The journal was founded in 2002

Subscription index in the Rospechat'
Agency catalogue is 46827

Address of the Editorial Office:
5, Kooperativny Str., 634009, Tomsk, Russia
e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru
telephone: +7(3822) 418089, 513269
fax: +7 (3822) 514097
Web-site: www.siboncoj.ru;
<http://onco.tnmc.ru/journal/>;
elibrary.ru/;
www.rosoncweb.ru/library/journals/sib_oncology/

The journal was registered by the Federal Service
for Supervision of Communications, Information
Technology and Mass Media
Registration certificate PI № 77-14937 dated March
20, 2003

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 National Research Medical Center of the
Russian Academy of Sciences

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONKOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 16, № 5 2017

Editor-in-Chief :

E.L. Choyznzonov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian
Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

Associate Editors:

V.E. Goldberg, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
N.V. Cherdyntseva, PhD, Professor, Corresponding Member of the
Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

Executive Editor:

S.G. Afanasyev, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

Editorial Board:

M.I. Davydov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian
Academy of Sciences (Moscow, Russia)
Ye.N. Imyanitov, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)
L.A. Kolomiets, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
I.V. Kondakova, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
N.V. Litviakov, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
S.A. Nekrylov, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
V.A. Novikov, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
I.N. Odintsova, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
V.M. Perelmuter, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
E.M. Slonimskaya, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
Zh.A. Startseva, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
S.A. Tuzikov, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
V.V. Udut, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the
Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
I.G. Frolova, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
O.V. Cheremisina, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
E.R. Chernykh, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian
Academy of Sciences, Professor (Novosibirsk, Russia)
S. Iyer, Professor (India)
M. Dzhugashvili, MD, PhD (Spain)
V. Kesic, MD, PhD, Professor (Croatia)
Yu.G. Kzhyshkovska, Professor (Germany)
T. Kondo, Professor (Japan)
G. Margolin, Professor (Sweden)
L. Ungar, MD, Professor (Hungary)
M. Freidin, PhD (UK)
Cheung Tak-Hong, MBBS, MD (Hong-Kong, China)
J. Shah, MS MD, F.A.C.S. (USA)
A.Yu, MD, Professor (Taiwan)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Максимов М.О., Тузиков С.А., Стрижаков Г.Н., Родионов Е.О. Результаты лечения проксимального рака желудка в зависимости от объема хирургического вмешательства	5
Агинова В.В., Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Ключникова И.А. Рациональные подходы к терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, у онкологических больных	12
Силантьева Н.К., Петросян А.П., Шавладзе З.Н., Усачева А.Ю., Рагулин Ю.А., Усачев В.С. Одиночные очаги и образования легких: эффективность динамической КТ при дифференциальной диагностике	18

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Давыдов Д.Ж., Морозова Е.А., Комарова М.В., Ануфриева Н.В., Завильгельский Г.Б., Манухов И.В., Демидкина Т.В., Трещалина Е.М., Покровский В.С. Использование пиридоксина для повышения противоопухолевой активности метионин-гамма-лиазы на моделях перевиваемых опухолей мышей	27
Лисин В.А. Способы определения относительной биологической эффективности нейтронов в дистанционной нейтронной терапии	36
Вторушин С.В., Васильченко Д.В., Христенко К.Ю., Крахмаль Н.В., Степанов И.В., Завьялова М.В., Слонимская Е.М., Паталяк С.В. Связь особенностей экспрессии транскрипционного фактора GATA3 с лимфогенным метастазированием при люминальном раке молочной железы	42

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Пикалова Л.В., Кудяков Л.А. Эпидемиологические аспекты основных локализаций гинекологического рака в Томской области	48
Черниковский И.Л., Алиев И.И., Смирнов А.А., Саванович Н.В., Гаверлюков А.В. Мобилизация селезеночного изгиба при резекциях прямой кишки	55
Гулидов И.А., Гордон К.Б., Гоголин Д.В., Мардынский Ю.С., Лепилина О.Г., Неледов Д.В., Галкин В.Н., Каприн А.Д. Повторное облучение интракраниальных опухолей активным сканирующим пучком протонов	63

ОБЗОРЫ

Пирогов С.С., Соколов В.В., Беляков М.М., Каприн А.Д. Ранний рак желудка: современный взгляд на проблему	71
Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Зырянов С.К., Сычев Д.А. Генетический полиморфизм цитокинов как предиктор фенотипической реализации хронического болевого синдрома в онкологии	87
Носов А.К., Лушина П.А. Анализ заболеваемости и смертности от рака почки в России и Санкт-Петербурге	95

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Молчанов С.В., Коломиец Л.А., Шпилева О.В. Лапароскопическая передняя экзисцерация малого таза у больной раком шейки матки IVa стадии (клинический случай)	104
Левченко Н.Е., Сидоренко Ю.С. Ранний рецидив минимального рака эндометрия (клинический случай)	110

ЮБИЛЕИ

Академик РАН М.И. Давыдов (к 70-летию со дня рождения)	115
---	------------

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

Maksimov M.O., Tuzikov S.A., Strizhakov G.N., Rodionov E.O. Treatment outcomes of proximal gastric cancer depending on the extent of surgical resection	5
Aginova V.V., Dmitrieva N.V., Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Klyuchnikova I.A. Rational approaches to the therapy of nosocomial infections caused by gram-positive microorganisms in cancer patients	12
Silanteva N.K., Petrosian A.P., Shavladze Z.N., Usacheva A.Yu., Ragulin Yu.A., Usachev V.S. Solitary pulmonary nodules: effectiveness of dynamic ct in the differential diagnosis	18

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Davydov D.Zh., Morozova E.A., Komarova M.V., Anufrieva N.V., Zamilgelsky G.B., Manukhov I.V., Demidkina T.V., Treshchalina E.M., Pokrovsky V.S. Use of pyridoxine to increase anticancer activity of methionine-gamma-lyase in murine cancer models	27
Lisin V.A. Methods of assessment of the relative biological effectiveness of neutrons in neutron therapy ...	36
Vtorushin S.V., Vasilchenko D.V., Khristenko K.Y., Krakhmal N.V., Stepanov I.V., Zavyalova M.V., Slonimskaya E.M., Patalyak S.V. Association between specific features of GATA3 transcription factor expression and lymph node metastasis in luminal breast cancer	42

PRACTICE OF ONCOLOGY

Odintsova I.N., Pisareva L.F., Pikalova L.V., Kudyakov L.A. Epidemiological aspects of gynecologic cancer in Tomsk region	48
Chernikovskiy I.L., Aliev I.I., Smirnov A.A., Savanovich N.V., Gavrilukov A.V. Mobilization of splenic flexure during rectal resection	55
Gulidov I.A., Gordon K.B., Gogolin D.V., Mardynsky Yu.S., Lepilina O.G., Neledov D.V., Galkin V.N., Kaprin A.D. Re-irradiation of intracranial tumors with active beam scanning protons	63

REVIEWS

Pirogov S.S., Sokolov V.V., Belyakov M.M., Kaprin A.D. Early gastric cancer: the modern opinion	71
Bobrova O.P., Shnayder N.A., Petrova M.M., Zyryanov K.S., Sychev D.A. Cytokine gene polymorphisms as predictors of chronic pain syndrome in oncology	87
Nosov A.K., Lushina P.A. Kidney cancer incidence and mortality in Russia and Saint-Petersburg	95

CASE REPORTS

Molchanov S.V., Kolomiets L.A., Shpileva O.V. Laparoscopic anterior pelvic exenteration for stage IVa cervical cancer (a case report)	104
Levchrnko N.E., Sidorenko Yu.S. Early recurrence of well-differentiated endometrial cancer (a case report)	110

ANNIVERSARIES

70-th anniversary of akademik RAS M.I. Davydov	115
--	-----

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-5-11
УДК: 616.33-006.6-089-036.8

Для цитирования: Максимов М.О., Тузиков С.А., Стрижаков Г.Н., Родионов Е.О. Результаты лечения проксимального рака желудка в зависимости от объема хирургического вмешательства. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (5): 5–11. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-5-11.

For citation: Maksimov M.O., Tuzikov S.A., Strizhakov G.N., Rodionov E.O. Treatment outcomes of proximal gastric cancer depending on the extent of surgical resection. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (5): 5–11. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-5-11.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРОКСИМАЛЬНОГО РАКА ЖЕЛУДКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЪЕМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

М.О. Максимов^{1,2}, С.А. Тузиков^{3,4}, Г.Н. Стрижаков^{1,2}, Е.О. Родионов³

ФГБОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», г. Абакан¹
655000, г. Абакан, ул. Ленина, 90. E-mail: maksimov.mo@mail.ru¹

ГБУЗ РХ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Абакан²
655009, г. Абакан, ул. Цукановой, 173. E-mail: maksimov.mo@mail.ru²

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск³

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: scorpion1612@list.ru³

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск⁴
634050, Томск, Московский тракт, 2. E-mail: Tuzikova@oncology.tomsk.ru⁴

Аннотация

Проблема хирургического лечения проксимального рака желудка не теряет своей актуальности и содержит ряд нерешенных вопросов, один из которых – индивидуализация хирургической тактики. Важное значение имеет имплантационный путь метастазирования рака желудка, который встречается у 30–40 % оперированных больных. **Цель исследования** – изучить результаты хирургического лечения рака проксимального отдела желудка в зависимости от местной распространенности опухоли, объема оперативного вмешательства, наличия свободных опухолевых клеток в смывах с брюшины. **Материал и методы.** В исследование вошли 68 пациентов с морфологически верифицированным местнораспространенным раком проксимального отдела желудка, которые были разделены на 2 группы: I группа – 37 пациентов, перенесших гастрэктомию; II группа – 31 пациент, которым была выполнена субтотальная проксимальная резекция желудка. **Результаты.** Общая трехлетняя выживаемость в сравниваемых группах составила $48,7 \pm 16,9$ % и $66,4 \pm 13,2$ % соответственно. После субтотальной проксимальной резекции желудка 3-летняя безрецидивная выживаемость составила $51,5 \pm 18,5$ %, после гастрэктомии – $34,8 \pm 25,6$ %. Неблагоприятным фактором прогноза является наличие опухолевых клеток в смывах из брюшной полости, при котором наблюдается развитие раннего канцероматоза. В этом случае общая двухлетняя выживаемость составила $26,7 \pm 42,8$ %, при отсутствии клеток опухоли в смывах – $69,8 \pm 9,0$ %. **Заключение.** Выполнение проксимальной субтотальной резекции желудка является обоснованной хирургической тактикой в лечении больных с местнораспространенным проксимальным раком желудка. Одним из основных неблагоприятных прогностических факторов является местная распространенность процесса, при которой значимо увеличивается вероятность лимфогенного метастазирования и обсеменения опухолевыми клетками брюшной полости.

Ключевые слова: рак желудка, проксимальный рак желудка, хирургическое лечение, проксимальная субтотальная резекция, гастрэктомия.

На фоне снижения общей заболеваемости раком желудка в последние два десятилетия отмечается постепенный рост заболеваемости раком проксимальных отделов желудка [1, 2]. Несмотря на совершенствование методов диагностики, число

больных с распространенными формами рака этой локализации остается довольно высоким [2, 3]. Кардиоэзофагеальный рак характеризуется высокой злокачественностью, агрессивным инфильтративным ростом, довольно высоким ин-

дексом лимфогенного метастазирования и низкой степени дифференцировки [1].

В настоящее время только хирургическое вмешательство признается потенциально радикальным методом лечения рака желудка. Эффективность хирургического лечения проксимального рака желудка зависит от стадии, морфологической структуры опухоли, расположения опухоли к зубчатой линии, а также правильно выбранного доступа и объема операции [3–6]. Результаты лечения проксимального рака желудка (ПРЖ), представленные в литературе, достаточно разноречивы, что обусловлено отсутствием единой хирургической тактики в отношении пациентов данной категории [6, 7]. Нет единого подхода к выбору оптимального операционного доступа, не разработаны четкие показания к различным видам оперативных вмешательств. Рекомендуемый объем оперативного вмешательства при ПРЖ варьирует от субтотальной проксимальной резекции желудка до эзофагогастрэктомии [2, 4].

Важное значение имеет имплантационный путь метастазирования рака желудка, который приводит к канцероматозу брюшины у 30–40 % оперированных больных и является одной из ведущих причин прогрессирования заболевания [9]. Риск имплантационного метастазирования резко возрастает при инфильтрации опухолью серозной оболочки желудка, при этом выход опухоли за пределы стенки органа наблюдается в 30–60 % случаев. Как известно, оперативное вмешательство также способствует «обсеменению» брюшной полости. В первую очередь, это относится к хирургическим вмешательствам, включающим неадекватную лимфодиссекцию. Вместе с током лимфы из пересеченных лимфатических путей опухолевые клетки могут попадать в свободную брюшную полость [9].

Таким образом, проблема хирургического лечения проксимального рака желудка до сегодняшнего дня не теряет своей актуальности и содержит в себе ряд нерешенных вопросов, один из главных – индивидуализация хирургической тактики при лечении больных раком проксимальных отделов желудка [2, 10, 11].

Цель исследования – изучить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения рака проксимального отдела желудка в зависимости от объема и длительности оперативного вмешательства, стадии заболевания, наличия свободных опухолевых клеток в смывах с брюшины.

Материал и методы

В проспективное исследование были включены 68 пациентов с местнораспространенным (T3–4N0–3M0) раком проксимального отдела желудка (III тип по классификации J.R. Siewert) или локализующимся в верхней трети тела желудка.

Больные получали радикальное хирургическое лечение в условиях ГБУЗ РХ «Республиканский клинический онкологический диспансер» в период с 2010 по 2015 г.

Распределение пациентов по полу и возрасту было следующим: 43 (63,2 %) – мужчины, 25 (36,8 %) – женщины. Возрастной диапазон среди мужчин составил от 37 до 88 лет, в среднем – 62 года. У женщин – от 50 до 78 лет, средний возраст составил 65,3 года.

При выборе объема хирургического вмешательства при раке проксимального отдела желудка во внимание принимались следующие факторы: локализация опухолевого процесса, тип роста опухоли, морфологическое строение опухоли, общее состояние пациента. В соответствии с выполненным объемом хирургического вмешательства пациенты были разделены на 2 группы: I группа – 37 пациентов, которым выполнена гастрэктомия; II группа – 31 пациент, которым выполнена проксимальная субтотальная резекция желудка. Различия в группах исследования по полу, возрасту и гистотипу статистически не значимы.

В обеих группах перигастральная лимфодиссекция в объеме D2 являлась обязательным компонентом радикальной операции. В 37 (54,4 %) случаях хирургические вмешательства носили комбинированный характер со спленэктомией, резекцией поджелудочной железы и диафрагмы. В послеоперационном периоде во всех случаях проводилось морфологическое исследование краев резекции и удаленных лимфатических узлов. Стадирование проводилось по классификации TNM 7 пересмотра (2009) с учетом данных морфологического исследования операционного материала.

Кроме того, была проведена оценка обсеменения опухолевыми клетками брюшной полости в зависимости от объема хирургического вмешательства и распространенности процесса. Для определения обсеменения изучались смывы с брюшины, полученные путем орошения верхнего этажа брюшной полости 40 мл 0,9 % раствора NaCl, с последующей аспирацией и цитологическим исследованием. Для контроля чистоты исследования выполнялось цитологическое исследование аспирата до начала этапа мобилизации желудка и перед выполнением реконструктивного этапа.

Полученные результаты подвергались статистическому анализу при помощи программы STATISTICA 7.0. Достоверность отличий изучаемых данных проверяли с помощью непараметрических критериев U-критерия Манна – Уитни, W-критерия Уилкоксона, точного теста Фишера.

Результаты исследования

При анализе длительности хирургического вмешательства было установлено, что в I группе средняя продолжительность хирургического вмешательства равнялась $105,2 \pm 5,8$ мин, что на 13 мин

Таблица 1

**Частота поражения парагастральных лимфоузлов в зависимости
от местной распространенности опухоли**

Группы ЛУ	Этап	T3 (n=34)	T4 (n=34)	p
№ 1 – правые паракардиальные	1	13 (38,2 %)	21 (61,8 %)	0,09
№ 2 – левые паракардиальные	1	14 (41,2 %)	31 (91,2 %)	<0,001
№ 3 – малая кривизна	1	12 (35,3 %)	19 (55,9 %)	0,144
№ 4 – большая кривизна	1	10 (29,4 %)	21 (61,8 %)	0,015
№ 5 – надпривратниковые	3	5 (14,7 %)	9 (26,5 %)	0,368
№ 6 – подпривратниковые	3	4 (11,8 %)	4 (11,8 %)	1*
№ 7 – левой желудочной артерии	2	11 (32,4 %)	21 (61,8 %)	0,029
№ 8 – общей печеночной артерии	2	8 (23,5 %)	12 (35,3 %)	0,425
№ 9 – чревного ствола	2	5 (14,7 %)	12 (35,3 %)	0,093
№ 10 – ворот селезенки	2	8 (23,5 %)	17 (50,0 %)	0,044
№ 11 – селезеночной артерии	2	9 (26,5 %)	14 (41,2 %)	0,305
№ 12 – гепатодуоденальные	3	3 (8,8 %)	4 (11,8 %)	1*
№ 13 – ретропанкреатические	м	0	6 (17,6 %)	0,025*
№ 14 – верхних брыжеечных сосудов	м	2 (5,9 %)	1 (2,9 %)	1*
№ 15 – корень брыжейки ободочной кишки	м	3 (8,8 %)	1 (2,9 %)	0,614*
№ 16 – парааортальные	м	1 (2,9 %)	4 (11,8 %)	0,356*

Примечание: этапы 1, 2, 3, м (отдаленные метастазы) – бассейны лимфогенного метастазирования рака желудка (по А.В. Мельникову, 1960), * – для анализа использовался точный критерий Фишера.

Таблица 2

**Частота опухолевого обсеменения операционного поля в зависимости
от распространенности процесса**

Стадия TNM	Наличие опухолевых клеток в смывах с брюшины	
	Есть	Нет
T3N0M0 (n=17)	1 (5,9 %)	16 (96,1 %)
T3N1M0 (n=8)	1 (12,5 %)	7 (87,5 %)
T3N2M0 (n=9)	2 (22,2 %)	7 (77,8 %)
T4aN0M0 (n=2)	–	2 (100 %)
T4aN1M0 (n=15)	6 (40,0 %)	9 (60,0 %)
T4aN2M0 (n=9)	1 (11,1 %)	8 (88,9 %)
T4bN1M0 (n=6)	3 (50,0 %)	3 (50,0 %)
T4bN2M0 (n=2)	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)

дольше, чем во II группе, – $92,7 \pm 4,2$ мин. Также имелись различия в продолжительности пребывания пациента в палате интенсивной терапии, в I группе этот показатель составил 8,1 койко-дня, во II группе – 5,2 койко-дня. В среднем сроки пребывания пациентов в стационаре в I группе составили 17,1 дня, во II группе – 12,8 дня.

Количество осложнений ближайшего послеоперационного периода в сравниваемых группах значимо не отличалось. Однако у пациентов I группы значимо чаще встречалось такое осложнение, как несостоятельность анастомоза, – в 18,9 % случаях, во II группе – в 9,7 % случаях ($p < 0,05$). Послеоперационная летальность составила 7,4 % (в I группе – 8,1 %, во II группе – 6,5 %), статистически значимых различий в сравниваемых группах не отмечено. Основной причиной летальных исходов явился перитонит на фоне несостоятельности анастомоза – в 4 из 5 случаев. В одном случае причиной смерти больного стала сердечно-сосудистая недостаточность.

В исследовании был проведен анализ частоты метастатического поражения регионарных лимфоузлов в зависимости от местной распространенности опухоли (табл. 1). После морфологического анализа операционного материала установлено, что среднее количество регионарных лимфоузлов (РЛУ), удаленных за одну операцию, составило $22,3 \pm 3,7$. Всего у 68 больных исследовано 1088 лимфатических узлов, которые были разделены на 16 групп согласно классификации Японской ассоциации по изучению рака желудка (Japanese Gastric Cancer Association, 1995). Было установлено, что значимо чаще поражаются 1–4-я группы регионарных лимфоузлов, которые соответствуют первому бассейну лимфогенного метастазирования рака проксимального отдела желудка. При инвазии первичной опухоли в стенку желудка, соответствующей стадии T4, значительно чаще наблюдается метастазирование в 2, 4, 7, 10, 13 группы РЛУ, чем при T3 ($p < 0,05$).

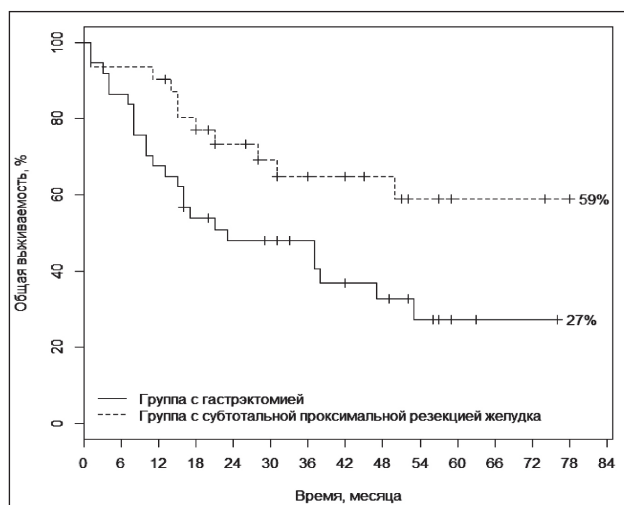


Рис. 1. Показатели общей кумулятивной выживаемости в сравниваемых группах

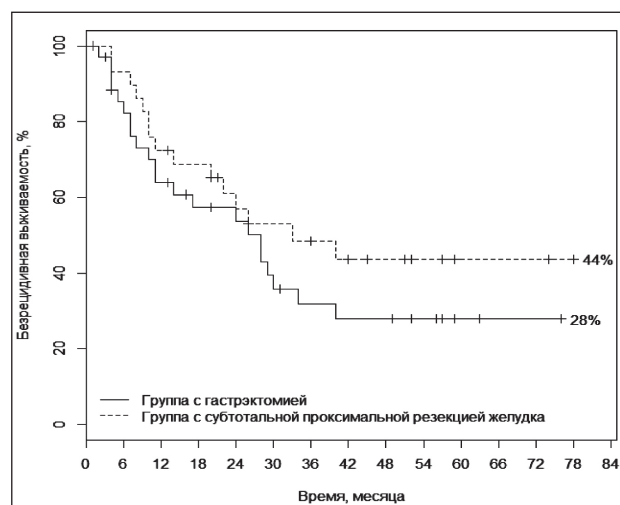


Рис. 2. Показатели безрецидивной кумулятивной выживаемости в сравниваемых группах

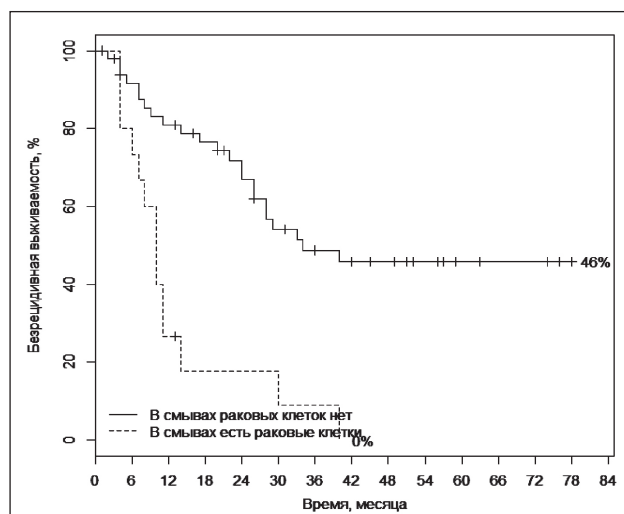


Рис. 3. Показатели общей кумулятивной выживаемости в зависимости от результатов смывов с брюшной полости

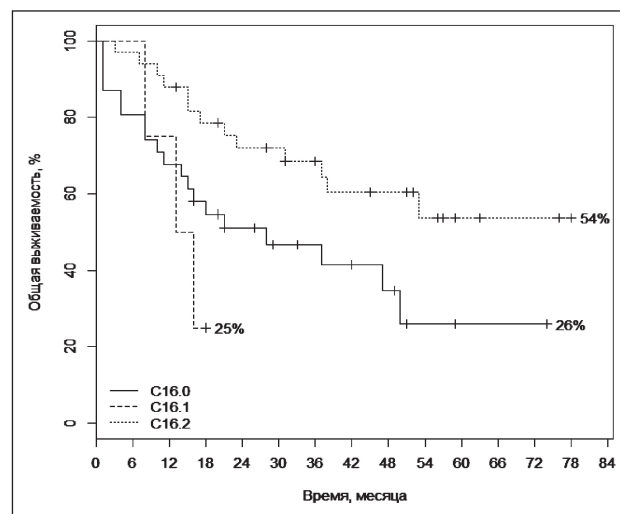


Рис. 4. Показатели общей кумулятивной выживаемости в сравниваемых группах в зависимости от локализации первичной опухоли

При оценке обсеменения брюшной полости после выполнения этапа мобилизации и удаления опухоли выявлено, что опухолевые клетки в аспирате чаще наблюдались в I группе (9 больных, 24,3 %), чем во II группе (6 больных, 19,4 %), однако различия статистически не значимы. При оценке обсеменения опухолевыми клетками операционного поля в зависимости от распространенности процесса установлено, что частота встречаемости этого феномена значительно нарастает по мере увеличения местной и лимфогенной распространенности процесса, достигая 50 % при прорастании опухоли желудка в соседние структуры – стадия T4b (табл. 2).

Отдаленные результаты за трехлетний период оценены у 61 пациента. Наиболее частым фактором в структуре прогрессирования заболевания явилось метастатическое поражение печени, легких,

а также канцероматоз брюшной полости. Местные рецидивы заболевания возникли в 6 случаях (во всех случаях у пациентов при местном распространении опухоли, равной T4). Общая выживаемость после гастрэктомии составила $48,7 \pm 16,9$ %, после субтотальной проксимальной резекции желудка – $66,4 \pm 13,2$ % (различия статистически значимы, $p=0,021$). Медиана выживаемости в I группе равнялась 12 мес, во II группе – 15 мес (рис. 1). Показатели безрецидивной выживаемости после субтотальной проксимальной резекции желудка также были значимо выше, чем у больных, перенесших гастрэктомию, – $51,5 \pm 18,5$ и $34,8 \pm 25,6$ % соответственно (рис. 2).

Анализ отдаленных результатов в группе пациентов, у которых выявлены опухолевые клетки в аспирате смывов с операционного поля, показал значительно худший прогноз при распространен-

ности опухоли, соответствующей T4, независимо от объема хирургического вмешательства. В этой группе 60 % больных умерли от прогрессирования заболевания в течение первых двух лет наблюдения после операции, общая кумулятивная выживаемость составила $26,7 \pm 42,8$ %. Тогда как при отсутствии клеток опухоли в аспирате смертность составила 13,9 %, кумулятивная общая выживаемость – $69,8 \pm 9,0$ % (рис. 3).

При анализе отдаленных результатов лечения ПРЖ в зависимости от локализации опухоли (согласно МКБ-Х) выяснилось, что общая трехлетняя выживаемость при опухолях верхней трети тела желудка (C16.2) составила $69,4 \pm 11,3$ %; при опухолях дна желудка (C16.1) – $25,0 \pm 86,6$ %, при раке кардии (C16.0) – $47,6 \pm 19,1$ % (различия статистически значимы, $p < 0,05$). Таким образом, можно сделать вывод, что наиболее благоприятны по прогнозу опухоли, локализующиеся в верхней трети тела желудка (рис. 4).

Обсуждение

В мировой литературе нет единой точки зрения относительно оптимального объема операции при раке проксимального отдела желудка, который, с одной стороны, может обеспечить адекватную онкологическую радикальность, с другой – минимизировать степень хирургической агрессии. Сторонники гастрэктомии указывают на низкую послеоперационную летальность, полноту лимфаденэктомии, лучший локальный контроль, удо-

влетворительное качество жизни после удаления желудка, пораженного опухолью. Субтотальная проксимальная резекция ими не рекомендуется в силу недостаточной радикальности, плохих функциональных последствий и худших непосредственных результатов [11]. Однако данная позиция находит оппонентов, которые сообщают о лучших показателях 5-летней выживаемости у больных раком кардии после субтотальных проксимальных резекций – 43 % против 41 % после гастрэктомии, а также об аналогичной частоте и длительности безрецидивного периода [12].

В проведенном нами исследовании показано, что выполнение проксимальной субтотальной резекции желудка является обоснованной хирургической тактикой, которая является операцией выбора у больных местнораспространенным ПРЖ и позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Данный объем оперативного вмешательства позволяет сократить сроки пребывания больных в палате интенсивной терапии и обеспечивает более быстрый восстановительный период.

Неблагоприятным прогностическим фактором при раке проксимального отдела желудка является местная распространенность опухоли, соответствующая стадии T4 по классификации TNM. В этом случае значимо увеличивается вероятность лимфогенного метастазирования и обсеменения опухолевыми клетками операционного поля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака желудка. Практическая онкология. 2009; 1 (10): 1–7.
2. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Афанасьев С.Г., Волков М.Ю., Давыдов И.М. Рак желудка в Томской области: эпидемиологические аспекты. Сибирский онкологический журнал. 2013; 3: 40–43.
3. Афанасьев С.Г., Августинювич А.В., Тузиков С.А., Авдеев С.В., Пак А.В., Волков М.Ю., Савельев И.Н. Результаты расширенных и комбинированных операций по поводу рака желудка и кардиоэзофагиального перехода. Сибирский онкологический журнал. 2011; 6: 23–27.
4. Партс С.А., Тузиков С.А., Лесков С.В., Кузьмина Е.С., Афанасьев С.Г., Волков М.Ю. Ближайшие и отдаленные результаты комбинированного лечения больных кардиальным раком желудка с использованием предоперационной лучевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2011; 2: 67–71.
5. Алиев А.Р., Зейналов Р.С., Агаларов И.Ш. Результаты хирургического лечения проксимального рака желудка. Современные технологии в медицине. 2011; 1: 92–94.
6. Карачун А.М., Синенченко Г.И., Роман Л.Д., Самсонов Д.В., Луфт А.В. Результаты хирургического лечения местнораспространенного рака желудка. Вопросы онкологии. 2010; 56: 24–28.
7. Туркин И.Н., Давыдов М.И. Что определяет объем лимфодиссекции при раннем раке желудка? Сибирский онкологический журнал. 2013; 2: 12–17.
8. Нерод С.Н. Интраперитонеальная химиотерапия при раке желудка. Русский медицинский журнал. 2002; 14: 594.
9. Dikken J.L., van de Velde C.J., Coit D.G., Shah M.A., Verheij M., Cats A. Treatment of resectable gastric cancer. Therap Adv Gastroenterol. 2012 Jan; 5 (1): 49–69. doi: 10.1177/1756283X11410771.
10. Nozaki I., Hato S., Kobatake T., Ohta K., Kubo Y., Kurita A. Long-term Outcome after Proximal Gastrectomy with Jejunal Interposition for Gastric Cancer Compared with Total Gastrectomy. World J Surg. 2013 Mar; 37 (3): 558–64. doi: 10.1007/s00268-012-1894-4.
11. Maehara Y., Hasuda S., Koga T., Tokunaga E., Kakeji Y., Sugimachi K. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients of gastric cancer. Brit. J. Surg. 2000; 87: 353–357.
12. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Стилиди И.С., Германов Н.Б., Ефимов О.Н., Абдихалимов А.Н., Мирчук В.А. Рак проксимального отдела желудка: стандарт хирургического лечения, основанный на 3-летнем опыте. Вестник Российской академии медицинских наук. 2002; 1: 25–29.

Поступила 15.06.17

Принята в печать 29.08.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Максимов Максим Олегович, доцент кафедры хирургии с курсом урологии, онкологии, травматологии и ортопедии Хакасского государственного университета; заместитель главного врача по медицинской части, Республиканский клинический онкологический диспансер (г. Абакан, Россия). E-mail: maksimov.mo@mail.ru. Author ID РИНЦ: 606630.

Тузиков Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий торако-абдоминальным отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск). E-mail: tuzikovsa@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5662-6431.

Стрижаков Геннадий Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургии с курсом урологии, онкологии, травматологии и ортопедии Хакасского государственного университета; заведующий хирургическим торако-абдоминальным отделением, Республиканский клинический онкологический диспансер (г. Абакан, Россия). E-mail: tao_onco@mail.ru. Author ID РИНЦ: 606631.

Родионов Евгений Олегович, аспирант торако-абдоминального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: scorpion1612@list.ru. SPIN-код РИНЦ: 7650-2129.

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

TREATMENT OUTCOMES OF PROXIMAL GASTRIC CANCER DEPENDING ON THE EXTENT OF SURGICAL RESECTION

M.O. Maksimov^{1,2}, S.A. Tuzikov^{3,4}, G.N. Strizhakov^{1,2}, E.O. Rodionov³

N.F. Katanov Khakass State University, Abakan, Russia¹

90, Lenina Street, 655000-Abakan, Russia. E-mail: maksimov.mo@mail.ru¹

Republican Clinical Oncological Dispensary, Abakan, Russia. E-mail: maksimov.mo@mail.ru²

173, Tsukanovoy Street, 655009-Abakan, Russia²

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia³

5, Kooperativny str., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: scorpion1612@list.ru³

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia⁴

2, Moskovsky tract, 634050-Tomsk, Russia. Tuzikovsa@oncology.tomsk.ru⁴

Abstract

Surgical resection for proximal gastric cancer remains an important problem of oncology. Personalized surgical management represents one of the main challenges in treating gastric cancer. **The aim of the study** was to analyze surgical outcomes of proximal gastric cancer depending on the tumor spread, extent of surgery and the presence of intraperitoneal free cancer cells. **Material and Methods.** The study included 68 patients with morphologically verified locally advanced proximal gastric cancer. The patients were divided into 2 groups. Group I consisted 37 patients, who underwent total gastrectomy of 31 patients; Group II comprised who underwent proximal subtotal gastrectomy. **Results.** The overall three-year survival was 48.7 ± 16.9 % in Group I and 66.4 ± 13.2 % in Group II patients. The 3-year progressive-free survival rate was 51.5 ± 18.5 % after proximal subtotal gastrectomy and 34.8 ± 25.6 % after total gastrectomy. The presence of tumor cells in the abdominal cavity was proven to lead to early carcinomatosis. Thus, the 2-year overall survival rate was 26.7 ± 42.8 % in patients in whom free cancer cells were found in peritoneal washings and 69.8 ± 9.0 % in patients with negative cytology findings from washings. **Conclusion.** Proximal subtotal gastrectomy provides better survival rates compared to total gastrectomy in patients with locally advanced proximal gastric cancer. Local spread of the tumor, which is known to significantly increase the risk of lymph node metastasis and contamination of the peritoneal cavity with cancer cells, is one of the main unfavorable prognostic factors.

Key words: proximal gastric cancer, surgical treatment, proximal subtotal gastrectomy, gastrectomy.

REFERENCES

1. Imyanitov E.N. Epidemiology and biology of gastric cancer. *Practical Oncology*. 2009; 1 (10): 17 [in Russian]
2. Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Afanasyev S.G., Volkov M.Yu., Davydov I.M. Gastric cancer in Tomsk region: epidemiological aspects. *Siberian Journal of Oncology*. 2013; 6: 40–43. [in Russian]
3. Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Tuzikov S.A., Avdeev S.V., Pak A.V., Volkov M.Yu., Savelyev I.N. Results of extended and combined surgeries for gastric and cardio-esophageal junction cancers. *Siberian Journal of Oncology*. 2011; 6: 23–27 [in Russian]
4. Parts S.A., Tuzikov S.A., Leskov S.V., Kuzmina E.S., Afanasyev S.G., Volkov M.Yu. Short-and long-term results of combined modality treatment with the use of preoperative radiation therapy for cardiac gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2011; 2: 67–71. [in Russian]
5. Aliev A.R., Zeynalov R.S., Agalarov I.Sh. Results of surgical treatment of proximal gastric cancer. *Modern technologies in medicine*. 2011; 1: 92–94 [in Russian]
6. Karachun A.M., Sinenchenko G.I., Roman L.D., Samsonov D.V., Luft A.V. Results of surgical treatment of locally advanced gastric cancer. *Problems in Oncology*. 2010; 56: 24–28 [in Russian]
7. Turkin I.N., Davydov M.I. What determines the extent of lymph node dissection for early gastric cancer? *Siberian Journal of Oncology*. 2013; 2: 12–17 [in Russian]
8. Nered S.N. Intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. *Russian Medical Journal*. 2002; 14: 594. [in Russian]
9. Dikken J.L., van de Velde C.J., Coit D.G., Shah M.A., Verheij M., Cats A. Treatment of resectable gastric cancer. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012 Jan; 5 (1): 49–69. doi: 10.1177/1756283X11410771.
10. Nozaki I., Hato S., Kobatake T., Ohta K., Kubo Y., Kurita A. Long-term Outcome after Proximal Gastrectomy with Jejunal Interposition for Gastric Cancer Compared with Total Gastrectomy. *World J Surg*. 2013 Mar; 37 (3): 558–64. doi: 10.1007/s00268-012-1894-4.
11. Maehara Y., Hasuda S., Koga T., Tokunaga E., Kakeji Y., Sugimachi K. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients of gastric cancer. *Brit. J. Surg*. 2000; 87: 353–357.
12. Davydov M.I., Ter-Ovanesov M.D., Stilidi I. S., Germanov A.B., Efimov O.N., Abdihalimov A.N., Mirchuk V.A. Cancer of the proximal section of the stomach: the standards of surgical treatment based on 30 years of experience. *Bull RAMS*. 2002. 1: 25–29.

Received 15.06.17

Accepted 29.08.17

ABOUT THE AUTHORS

Maxim O. Maksimov, MD, Associate Professor of the Department of Surgery with course Urology, Oncology, Traumatology and Orthopedic of N.F. Katanov Khakass State University; Deputy Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncology Dispensary (Abakan, Russia). E-mail: maksimov.mo@mail.ru. Author ID RSCI: 606630.

Sergey A. Tuzikov, MD, DSc., Professor, Head of The Thoracic and Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia) E-mail: tuzikovsa@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5662-6431.

Gennadiy N. Strizhakov, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Surgery with course Urology, Oncology, Traumatology and Orthopedic of N.F. Katanov Khakass State University; Head of Surgical Thoracic and Abdominal Department, Republican Clinical Oncology Dispensary (Abakan, Russia). E-mail: tao_onco@mail.ru. Author ID RSCI: 606631.

Evgeny O. Rodionov, postgraduate of Thoracic and Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: scorpion1612@list.ru. SPIN-code: 7650-2129.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Агинова В.В., Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Ключникова И.А. Рациональные подходы к терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, у онкологических больных. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (5): 12–17. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-12-17.

For citation: Aginova V.V., Dmitrieva N.V., Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Klyuchnikova I.A. Rational approaches to the therapy of nosocomial infections caused by gram-positive microorganisms in cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (5): 12–17. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-12-17.

РАЦИОНАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ, У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**В.В. Агинова^{1,2}, Н.В. Дмитриева¹, З.В. Григорьевская¹,
И.Н. Петухова¹, Н.С. Багирова¹, И.В. Терещенко¹, И.А. Ключникова¹**

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
г. Москва, Россия¹

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: avkn@mail.ru¹

ГБПОУ ДЗМ «Медицинский колледж № 1», г. Москва, Россия²

127206, г. Москва, Чуксин тупик, 6. E-mail: avkn@mail.ru²

Аннотация

Частота нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, включая золотистые стафилококки (*Staphylococcus aureus*) и энтерококки (*Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*), неуклонно возрастает практически во всех клиниках мира. Особое беспокойство вызывают эти инфекции в клиниках онкологического профиля. Угнетение иммунной системы, хирургические вмешательства, химио- и лучевая терапия, множественные инвазивные манипуляции и проч. оказывают негативное воздействие на процессы, обеспечивающие устойчивость макроорганизма к инфекционным агентам. В данной статье представлен анализ резистентности грамположительных микроорганизмов, вызывающих инфекционные осложнения у онкологических больных, к антибактериальным препаратам для определения стратегии их дальнейшего использования в клинике.

Ключевые слова: нозокомиальные инфекции, грамположительные инфекции, инфекции в онкологии, золотистые стафилококки, энтерококки, таксономическая структура, устойчивость к антибиотикам.

Нозокомиальные инфекции, вызванные грамположительными микроорганизмами, включая золотистые стафилококки (*Staphylococcus aureus*) и энтерококки (*Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*), неуклонно возрастают практически во всех клиниках мира [1–3]. Стафилококки являются возбудителями значительной части внебольничных и нозокомиальных бактериемий, пневмоний, инфекций кожи, мягких тканей и др. Особое значение имеет распространение стафилококков, резистентных к метициллину или к оксациллину (*MRSA*), и стафилококков со сниженной чувствительностью к ванкомицину (*VISA/VRSA*) [4–7]. Данные особенности стафилококков служат причиной существенного ограничения выбора антибактериальных препаратов для лечения инфекций, вызванных этими штаммами микроорганизмов [8]. Среди энтерококков реальную проблему представляют

ванкомицин-резистентные штаммы (*VRE*) и, что особенно беспокоит мировую общественность, появление линезолид-резистентных штаммов (*LRE*) [1–3, 9, 10].

Целью исследования явился анализ резистентности грамположительных микроорганизмов, вызывающих инфекционные осложнения у онкологических больных, к антибиотикам для определения стратегии их дальнейшего использования в клинике.

Материал и методы

Исследованию подлежали 2114 штаммов микроорганизмов, выделенных от онкологических больных, имеющих различные инфекционные осложнения. В 38 % случаев микроорганизмы были представлены ассоциациями грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов или анаэ-

робами. Повторное выделение одного и того же микроорганизма от больного не учитывалось.

Идентификация микроорганизмов и оценка их чувствительности к антибактериальным препаратам производились с помощью современных автоматизированных систем: Vitek-2 System, MicroScan, WalkAway. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программ Excel (Microsoft, США). Достоверность различий сравниваемых величин проводилась с помощью параметрического t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При анализе динамики устойчивости *S. aureus* к антибиотикам установлено, что частота выделения золотистых стафилококков увеличилась в 2 раза (табл. 1). Так, если в 2014 г. их количество составляло 160 штаммов, то в 2016 г. уже 341 штамм (повторные изоляты здесь и далее исключены). Высокое количество продуцентов бета-лактамаз способствовало тому, что почти все штаммы золотистых стафилококков были устойчивы к ампициллину (около 100 %) в течение всего исследуемого периода и в большинстве случаев сохраняли чувствительность к пенициллинам в комбинации с бета-лактамами ингибиторами (ампициллин/сульбактам и амоксициллин/клавуланат). Отмечено нарастание устойчивости золотистых стафилококков в период 2014–2016 гг. к амоксициллину/клавуланату с 11,8 % до 20,8 % ($p < 0,01$), в то время как количество устойчивых к ампициллину/сульбактаму штаммов за исследуемый период не изменялось, оставаясь на низком уровне (11,7–12,9 %), количество резистентных штаммов к нему в 2016 г. было значимо ниже ($p < 0,02$), чем к амоксициллину/клавуланату. Наибольшие проблемы при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных золотистыми стафилококками, представляют штаммы, резистентные к мети-

циллин/оксациллин – *MRSA* (рис. 1). Количество *MRSA* достоверно увеличилось к 2016 г. – с 10,6 % до 21,1 % ($p < 0,02$), оставаясь на невысоком уровне. *MRSA* резистентен практически ко всем группам бета-лактамов антибиотиков, включая цефалоспорины. Так, количество резистентных штаммов к цефтриаксону также составило 21,1 % в 2016 г., и оно значимо увеличилось (в 2 раза) по сравнению с предыдущими годами.

Среди фторхинолонов самая низкая резистентность выявлена к моксифлоксацину (4-е поколение) по сравнению с препаратами 2-го и 3-го поколений этой группы (ципрофлоксацин и левофлоксацин) – 5,8 % резистентных штаммов против 14,9 % и 9,1 % соответственно ($p < 0,05–0,001$), при этом левофлоксацин был более активен, чем ципрофлоксацин (различия между группами значимы). Эти данные закономерны, так как фторхинолоны 4-го поколения более активны в отношении золотистых стафилококков по сравнению с предыдущими поколениями. Резистентность к фторхинолонам за последние годы существенно не изменилась, оставаясь в целом на невысоком уровне – 5,8–14,9 %.

В отношении аминогликозидов (гентамицин) и тетрациклинов количество резистентных штаммов было невысоким и существенно не менялось за последние годы (8,7–12,0 %). Увеличилось ($p < 0,02$) количество штаммов золотистых стафилококков, резистентных к бисептолу (триметоприм-сульфаметоксазолу), – от 3,1 % до 8,8 %. Однако настораживает тенденция к увеличению ($p > 0,05$) относительного количества ванкомицин-резистентных и даптомицин-резистентных штаммов золотистых стафилококков, хотя их абсолютное количество составляло в 2016 г. 10–11 штаммов и увеличилось почти в 3 раза по сравнению с предыдущим периодом (рис. 1). Стали выявляться линезолид-резистентные золотистые

Таблица 1

Динамика выделения штаммов *S. aureus*, устойчивых к антибиотикам в период 2014–2016 гг.

Препараты	Годы/количество штаммов		
	2014 г. (n=160)	2015 г. (n=194)	2016 г. (n=341)
Амоксициллин/клавулановая кислота	19 (11,8 %)	23 (12,4 %)	71 (20,8 %)
Ампициллин	158 (98,7 %)	194 (100,0 %)	341 (100,0 %)
Ампициллин/сульбактам	19 (11,8 %)	25 (12,9 %)	40 (11,7 %)
Оксациллин	17 (10,6 %)	21 (10,8 %)	72 (21,1 %)
Цефтриаксон	18 (11,2 %)	22 (11,3 %)	72 (21,1 %)
Ципрофлоксацин	21 (13,1 %)	26 (13,4 %)	51 (14,9 %)
Левофлоксацин	20 (12,5 %)	19 (9,7 %)	31 (9,1 %)
Моксифлоксацин	16 (10,0 %)	15 (7,7 %)	20 (5,8 %)
Гентамицин	14 (8,7 %)	19 (9,7 %)	41 (12,0 %)
Линезолид	3 (1,8 %)	2 (1,0 %)	0
Ванкомицин	3 (1,8 %)	4 (2,0 %)	10 (2,9 %)
Тетрациклин	19 (11,8 %)	17 (8,8 %)	40 (11,7 %)
Триметоприм/сульфаметоксазол	5 (3,1 %)	2 (1,0 %)	30 (8,8 %)
Даптомицин	3 (1,8 %)	4 (2,0 %)	11 (3,2 %)

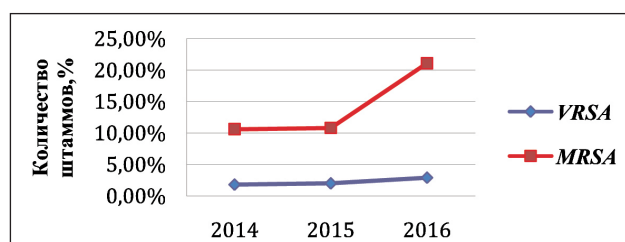


Рис. 1. Частота выделений MRSA и VISA штаммов в период 2014–2016 гг.

стафилококки: в течение 2014–2015 гг. было выделено 5 штаммов, в 2016 г. таковых не было.

Анализ устойчивости *E. faecalis* и *E. faecium* за период 2014–2016 гг. представлен в табл. 2. Общее количество энтерококков снизилось с 489 штаммов в 2014 г. до 417 штаммов в 2016 г. ($p < 0,001$), при этом снизилось количество как *E. faecalis*, так и *E. faecium*.

Число ампициллин-резистентных штаммов в течение всего периода наблюдения было минимальным для *E. faecalis* и составило около 8 %, что позволяет рассматривать аминопенициллины, в том числе и «защищенные» (ампициллин/сульбактам и амоксициллин/клавуланат), как препараты выбора для лечения инфекций, вызванных этим возбудителем, включая эмпирическую терапию. Напротив, почти все штаммы *E. faecium* были резистентны к ампициллину, за исключением 2016 г., когда их количество снизилось до 51,9 %, оставаясь в целом высоким, что не позволяет использовать ампициллин, включая его «защищенные» формы, в качестве препарата выбора для лечения инфекций, вызванных *E. faecium*.

Количество штаммов *E. faecalis*, резистентных к фторхинолонам (ципрофлоксацин и левофлоксацин), было значительным, составляя в 2014–2015 гг. 40–50 %, в 2016 г. оно снизилось почти в 2 раза ($p < 0,0001$), в то время как к моксифлоксацину, напротив, увеличилось в 5 раз ($p < 0,0001$). Это могло быть связано со значительным сокращением использования фторхинолонов

2-го и 3-го поколений в пользу препарата 4-го поколения – моксифлоксацина, обладающего более высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов. Штаммы *E. faecium* были высокорезистентны практически ко всем поколениям фторхинолонов (63–89 %), за исключением 2015 г., когда было выявлено 18,4 % устойчивых штаммов к моксифлоксацину, однако в следующем году их количество составило уже 74 % ($p < 0,0001$). Поэтому в настоящее время вся группа фторхинолонов не должна использоваться в клинике для лечения грамположительных инфекций, включая эмпирическое назначение.

Количество штаммов энтерококков, устойчивых к тетрациклинам, было достаточно велико в течение последних 3 лет и в разные годы колебалось от 45 до 78 %, с наибольшим количеством резистентных штаммов со стороны *E. faecalis* ($p < 0,0001$). В целом высокое количество тетрациклин-устойчивых штаммов энтерококков не позволяет рекомендовать эту группу антибиотиков для широкого использования в клинике.

В отношении сравнительно нового антибиотика из группы липопептидов – даптомицина – сохраняется высокая чувствительность штаммов *E. faecalis* – 2–5 %, однако настораживает рост резистентности *E. faecium* с 10 до 36 % ($p < 0,0001$). Поэтому назначение даптомицина должно быть строго ограничено результатами антибиотикограммы.

Ванкомицин и линезолид являются препаратами выбора для лечения не только инфекций, вызванных MRSA, но и для лечения резистентных энтерококковых инфекций, в частности, к полусинтетическим пенициллинам. Нерациональное применение ванкомицина индуцирует появление в клинике ванкомицин-резистентных штаммов (рис. 2). Количество энтерококков, резистентных к ванкомицину, колебалось от 3 до 8 % ($p > 0,05$). Препаратом выбора для лечения VRE является линезолид. В 2014 г. появились первые линезолид-резистентные энтерококки, а в 2016 г. их было уже 15. Крайне низкое количество VRE позволяет про-

Таблица 2

Динамика выявления штаммов *E. faecalis* и *E. faecium*, устойчивых к антибиотикам в период 2014–2016 гг.

Препараты	Годы/количество штаммов					
	2014 г.		2015 г.		2016 г.	
	<i>E. faecalis</i> (n=283)	<i>E. faecium</i> (n=206)	<i>E. faecalis</i> (n=242)	<i>E. faecium</i> (n=271)	<i>E. faecalis</i> (n=236)	<i>E. faecium</i> (n=181)
Ампициллин	25 (8,8 %)	170 (82,5 %)	21 (8,7 %)	235 (86,7 %)	19 (8,0 %)	94 (51,9 %)
Ципрофлоксацин	144 (50,8 %)	171 (83,0 %)	101 (41,7 %)	254 (93,7 %)	52 (22,0 %)	161 (88,9 %)
Левофлоксацин	135 (47,7 %)	168 (81,5 %)	97 (40,1 %)	241 (88,9 %)	49 (20,7 %)	115 (63,5 %)
Моксифлоксацин	0	0	20 (7,1 %)	52 (18,4 %)	86 (36,4 %)	133 (73,5 %)
Линезолид	0	6 (2,9 %)	0	0	9 (3,8 %)	6 (3,3 %)
Ванкомицин	11 (3,8 %)	16 (7,7 %)	9 (3,7 %)	13 (4,8 %)	6 (2,54 %)	12 (6,6 %)
Тетрациклин	217 (76,6 %)	92 (44,6 %)	188 (77,6 %)	108 (39,8 %)	186 (78,1 %)	81 (44,7 %)
Даптомицин	6 (2,1 %)	20 (9,7 %)	7 (2,9 %)	32 (11,8 %)	12 (5,1 %)	65 (35,9 %)

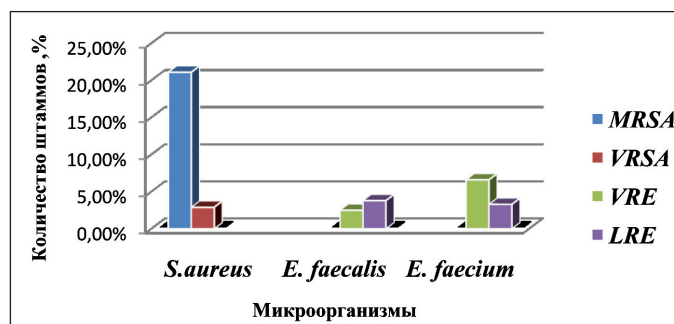


Рис. 2. Количество резистентных к антибиотикам золотистых стафилококков и энтерококков в период 2014–2016 гг.

должать использовать ванкомицин в клинике как для целенаправленной, так и для эмпирической терапии энтерококковых инфекций или инфекций с высокой долей вероятности обнаружения энтерококков. Неоправданно широкое использование линезолида приводит к появлению линезолид-резистентных штаммов. Лечение этих инфекций может представлять большую проблему. Поэтому следует строго ограничить назначение линезолида только для инфекций, вызванных *VRE*.

Таким образом, нарастание резистентности к антибиотикам со стороны как грамотрицательных, так и грамположительных микроорганизмов и грибов вызывает большое беспокойство врачей практически всех стран мира. Грамположительные антибиотикорезистентные бактерии, вызывающие серьезные и трудно поддающиеся терапии инфекции, включают резистентные к метициллину, ванкомицину и линезолиду стафилококки, ванко- и линезолид-резистентные энтерококки. В течение последних 3 лет (2014–2016 гг.) нами был проведен анализ динамики резистентности 2114 штаммов золотистых стафилококков и энтерококков, выделенных из различных патологических материалов от онкологических больных в клинике «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. Была выявлена значимо доказанная тенденция к нарастанию *MRSA* штаммов: их количество к 2016 г. увеличилось в 2 раза и составило 21,1 % от общего числа золотистых стафилококков. Отмечена тенденция к нарастанию ванкомицин-резистентных штаммов. Так, к 2016 г. их количество увеличилось более чем в 2 раза, а за весь период наблюдения было выявлено 17 ванкомицин-резистентных штаммов (повторно выделенные изоляты были исключены). В целом, относительное количество ванкомицин-резистентных стафилококков крайне низко (1,8–2,9 %), что позволяет использовать ванкомицин для лечения инфекций, вызванных *MRSA*. Среди энтерококков не отмечено нарастания ванкомицин- и

линезолид-резистентных штаммов, однако их общее количество за весь период наблюдения составило 67 штаммов, резистентных к ванкомицину, и 21 штамм, резистентный к линезолиду, хотя относительное количество *VRE* было невелико (2–7 %), что позволяет использовать ванкомицин для эмпирической терапии при соответствующих показаниях. Использование линезолида должно быть строго ограничено, как антибиотика резерва для лечения инфекций, вызванных ванкомицин-резистентными грамположительными бактериями. Ампициллин/сульбактам показал хорошую активность и отсутствие нарастания резистентности в отношении как золотистых стафилококков, так и *E. faecalis* (представлены данные по ампициллину), поэтому препарат может быть использован в первой линии терапии инфекций, вызванных этими возбудителями. Большинство штаммов золотистых стафилококков было чувствительно к фторхинолонам, в то время как для лечения инфекций, вызванных энтерококками, эти препараты должны быть полностью исключены: количество резистентных к моксифлоксацину энтерококков составило 36 и 73 % и отмечена тенденция к нарастанию резистентности. Использование даптомицина (препарат резерва для лечения грамположительных инфекций) также должно быть ограничено инфекциями, вызванными ванкомицин-резистентными штаммами. Число резистентных грамположительных микроорганизмов к даптомицину среди золотистых стафилококков не превышало 3,2 %, среди энтерококков – 5–12 %, за исключением выявления высокого количества (36 %) даптомицин-резистентных *E. faecium* в 2016 г.

В клиниках формируется своя внутрибольничная микрофлора, поэтому необходим микробиологический динамический анализ, создание внутрибольничных руководств, определяющих стратегию и тактику использования антибиотиков в каждой отдельно взятой клинике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Дьякова С.А. Частота выделения *MRSA* и других резистентных грамположительных микроорганизмов в различных отделениях онкологического стационара. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 9: 125–126.
2. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Григорьевская З.В., Дьякова С.А., Терещенко И.В., Соколова Е.Н. Распространен-

ность нозокомиальных микроорганизмов в онкологической клинике. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 9: 109–110.

3. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Антимикробная химиотерапия внутрибольничных инфекций. М.: Издательский дом «АБВ-пресс», 2015; 210–222.

4. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. URL: <http://www.ecdc.europa.eu> (дата обращения 01.11.2016).

5. Rice L.B. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. Am J Infect Control. 2006 Jun; 34 (5 Suppl 1): S11–9.

6. Antimicrobial Agent Use. Infectious Diseases Society of American (IDSA). URL: http://www.idsociety.org/Antimicrobial_Agents (дата обращения 01.11.2016).

7. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva, 2001; 90.

8. Loomba P.S., Taneja J., Mishra B. Methicillin and Vancomycin Resistant *S. aureus* in Hospitalized Patients. J Glob Infect Dis. 2010 Sep; 2 (3): 275–83. doi: 10.4103/0974-777X.68535.

9. Arias C.A., Murray B.E. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. Nat Rev Microbiol. 2012 Mar 16; 10 (4): 266–78. doi: 10.1038/nrmicro2761.

10. Krull M., Klare I., Ross B., Trenchel R., Beelen D.W., Todt D., Steinmann E., Buer J., Rath P.M., Steinmann J. Emergence of linezolid- and vancomycin-resistant Enterococcus faecium in a department for hematologic stem cell transplantation. Antimicrob Resist Infect Control. 2016 Sep 22; 5: 31. doi: 10.1186/s13756-016-0131-6.

Поступила 7.06.17
Принята в печать 3.07.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Агинова Виктория Викторовна, преподаватель профессионального модуля «Проведение лабораторных микробиологических и иммунологических исследований», Медицинский колледж № 1; ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: avkn@mail.ru.

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

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, Россия). 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, Россия). E-mail: irinapet@list.ru. SPIN-код: 1265-2875.

Багирова Наталья Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: nbagirova@mail.ru. SPIN-код: 3189-8188.

Терешенко Инна Васильевна, научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: in.ter68@inbox.ru. SPIN-код: 3185-9586.

Ключникова Ирина Александровна, врач-бактериолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: dr.gyabova@yandex.ru. SPIN-код: 6391-3737.

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

RATIONAL APPROACHES TO THE THERAPY OF NOSOCOMIAL INFECTIONS CAUSED BY GRAM-POSITIVE MICROORGANISMS IN CANCER PATIENTS

V.V. Aginova^{1,2}, N.V. Dmitrieva¹, Z.V. Grigorievskaya¹, I.N. Petukhova¹, N.S. Bagirova¹, I.V. Tereshchenko¹, I.A. Klyuchnikova¹

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia¹
23, Kashirskoe shosse, Moscow-115478, Russia. E-mail: avkn@mail.ru¹
Medical college №1, Moscow, Russia²
6, Chuksin tupik, Moscow-127206, Russia. E-mail: avkn@mail.ru²

Abstract

Nosocomial infections caused by gram-positive organisms, including *Staphylococcus aureus* and enterococci (*Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*) are steadily increasing in almost all clinics around the world. Cancer patients have a higher risk of hospital-acquired infections than non-cancer patients. Cancer patients are immunosuppressed due to increased use of broad-spectrum antibiotics and chemotherapy drugs, radiation therapy, surgery and use of steroids. This paper presents an analysis of resistance of gram-positive bacterial pathogens to antimicrobial agents to determine treatment strategy for cancer patients.

Key words: nosocomial infections, gram-positive infections, infections in cancer patients, *Staphylococcus aureus*, enterococci, taxonomic structure, resistance to antibiotics.

REFERENCES

1. *Petukhova I.N., Dmitrieva N.V., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Dyakova S.A.* Frequency of isolation of MRSA and other resistant gram-positive organisms in different departments of the oncology hospital. *Clinical and laboratory diagnostics*, 2016; 9: 125–126. [in Russian]
2. *Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Dyakova S.A., Sokolova E.N.* Prevalence of nosocomial infection in cancer clinics. *Clinical and laboratory diagnostics*, 2016; 61 (9): 619–620. [in Russian]
3. *Dmitrieva N.V., Petukhova I.N.* Antimicrobial chemotherapy for hospital-acquired infections. Moscow, ABV press, 2015; 210–222. [in Russian]
4. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015* [cited 01.11.2016]. URL: <http://www.ecdc.europa.eu>.
5. *Rice L.B.* Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Am J Infect Control*. 2006 Jun; 34 (5 Suppl 1): S11–9.
6. *Antimicrobial Agent Use*. Infectious Diseases Society of American (IDSA) [cited 01.11.2016]. URL: http://www.idsociety.org/Antimicrobial_Agents.
7. *World Health Organization*. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva, 2001; 90.
8. *Loomba P.S., Taneja J., Mishra B.* Methicillin and Vancomycin Resistant *S. aureus* in Hospitalized Patients. *J Glob Infect Dis*. 2010 Sep; 2 (3): 275–83. doi: 10.4103/0974-777X.68535.
9. *Arias C.A., Murray B.E.* The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2012 Mar 16; 10 (4): 266–78. doi: 10.1038/nrmicro2761.
10. *Krull M., Klare I., Ross B., Trenchel R., Beelen D.W., Todt D., Steinmann E., Buer J., Rath P.M., Steinmann J.* Emergence of linezolid- and vancomycin-resistant Enterococcus faecium in a department for hematologic stem cell transplantation. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016 Sep 22; 5: 31. doi: 10.1186/s13756-016-0131-6.

Received 7.06.17

Accepted 3.07.17

ABOUT THE AUTHORS

Viktoria V. Aginova, lecturer, Medical college; N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: avkn@mail.ru.

Natalia V. Dmitrieva, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-code: 8217-2448.

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

Irina N. Petukhova, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: irinapet@list.ru. SPIN-code: 1265-2875.

Natalia S. Bagirova, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: nbagirova@mail.ru. SPIN-code: 3189-8188.

Inna V. Tereshchenko, Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: in.ter68@inbox.ru. SPIN-code: 3185-9586.

Irina A. Klyuchnikova, physician-bacteriologist, Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: dr.ryabova@yandex.ru. SPIN-code: 6391-3737.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Силантьева Н.К., Петросян А.П., Шавладзе З.Н., Усачева А.Ю., Рагулин Ю.А., Усачев В.С. Одиночные очаги и образования легких: эффективность динамической КТ при дифференциальной диагностике. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (5): 18–26. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-18-26.

For citation: Silanteva N.K., Petrosian A.P., Shavladze Z.N., Usacheva A. Yu., Ragulin Yu.A., Usachev V.S. Solitary pulmonary nodules: effectiveness of dynamic ct in the differential diagnosis. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (5): 18–26. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-18-26.

ОДИНОЧНЫЕ ОЧАГИ И ОБРАЗОВАНИЯ ЛЕГКИХ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИНАМИЧЕСКОЙ КТ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Н.К. Силантьева, А.П. Петросян, З.Н. Шавладзе, А.Ю. Усачева,
Ю.А. Рагулин, В.С. Усачев

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Россия
249031, г. Обнинск, ул. Королева, 4. E-mail: 79533162464@yandex.ru

Аннотация

Введение. Актуальной проблемой современной онкологии остается дифференциальная диагностика одиночных очагов и образований в легких. Одной из методик, способных определить признаки опухолевого кровотока и тем самым выявить злокачественный процесс, является компьютерная томография с динамическим контрастным усилением (динамическая КТ). **Цель исследования** – оценить диагностическую эффективность динамической КТ при дифференциальной диагностике одиночных очагов и образований легких. **Материал и методы.** Динамическая КТ была выполнена 52 больным с одиночными очагами и образованиями в легком. КТ-исследование выполняли на мультиспиральном компьютерном томографе GE Optima CT660. Протокол КТ-сканирования включал: 1) нативное исследование от уровня яремной вырезки до уровня диафрагмальных синусов; 2) определение локализации очага в легком; 3) сканирование области очага на 30 сек, 1 мин, 2 мин, 4 мин и 6-й мин после введения контрастного препарата. Обработку полученных данных проводили на рабочей станции Advantage Workstation 5.0. КТ-данные были верифицированы путем сравнения с гистологическим заключением, полученным после трансторакальной трепан-биопсии под контролем КТ и хирургических вмешательств на легких. **Результаты.** Без использования данных динамической КТ чувствительность метода при выявлении злокачественного процесса составила 71 %, специфичность – 95 %, точность – 88 %, тогда как с использованием результатов динамической КТ – 85, 95 и 92 % соответственно.

Ключевые слова: очаговое образование в легких, дифференциальная диагностика, динамическая КТ.

Одной из актуальных проблем в клинической практике и медицинской визуализации была и остается дифференциальная диагностика одиночных образований в легких [1]. Несмотря на стремительное развитие новых методов лучевой диагностики, эта проблема еще далека от решения, так как каждый из новых методов, позволяя решать те или иные диагностические задачи, ставит и новые вопросы. Компьютерная томография (КТ) является одним из ведущих методов лучевой диагностики заболеваний легких и позволяет выявить значительно большее количество очагов, чем обычное рентгенологическое исследование. Однако не существует четких КТ-признаков злокачественности или доброкачественности образования. Так, например, гладкие контуры, которые характерны для доброкачественных очагов, не могут служить

100 % критериями доброкачественности, так как часто встречаются при злокачественных процессах [2]. Поэтому в последние годы активно стали изучать и обсуждать такие основанные на КТ методики, как оценка скорости роста очага в легком [3], динамика накопления контрастного вещества [4], применение трансторакальной пункционной биопсии с морфологическим исследованием полученного материала.

Ключевым моментом опухолевого роста является развитие опухолевого ангиогенеза, что отличает злокачественные новообразования от доброкачественных опухолей [5]. Именно на этой особенности основано применение КТ с динамическим контрастным усилением (динамической КТ) при дифференциальной диагностике очагов в легких. Диагностическая эффективность динамической

КТ при выявлении злокачественных очагов, по данным различных авторов: чувствительность – 94–98 %, специфичность – 58–90 %, точность – 77–92 % [4, 6]. Тем не менее возможности методики четко не определены, что требует ее дальнейшего изучения.

Целью исследования явилась оценка диагностической эффективности КТ с динамическим контрастным усилением при дифференциальной диагностике одиночных очагов и образований легких.

Материал и методы

В отделении компьютерной томографии МРНЦ им. А.Ф. Цыба было обследовано 52 пациента, из них мужчин – 41, женщин – 11, в возрасте от 29 до 82 лет, в среднем – $61,8 \pm 9,5$ лет, с одиночным образованием в легком, выявленным случайно при плановых флюорографических или рентгенологических исследованиях.

Исследование выполняли на мультиспиральном компьютерном томографе GE Optima CT660 (сила тока – 80–400 мА, напряжение трубки – 100–120 кВ, толщина томографического среза – 5 мм, толщина реконструируемого среза – 1,25–1,5 мм). Сканирование проводили в положении больного на спине, с поднятыми над головой руками, с задержкой дыхания на высоте вдоха, с болюсным введением контрастного вещества (инъектор Nemoto Dual Shot Alpha, 80–100 мл препарата «Ультравист 370», скорость введения – 3,5 мл/сек). Протокол КТ-сканирования включал: 1) нативное исследование от уровня яремной вырезки до уровня диафрагмальных синусов; 2) определение локализации очага в легком; 3) сканирование области очага на 30 сек, 1 мин, 2 мин, 4 мин и 6-й мин после введения контрастного препарата.

Обработку полученных данных проводили на рабочей станции Advantage Workstation 5.0 (GE Medical Systems, США). Оценивали следующие КТ-симптомы: локализация очага (правое/левое легкое); его размер (≥ 3 см/ < 3 см); форма (округлая/неправильная); структура (однородная/неоднородная); контуры (ровные/неровные, четкие/нечеткие); состояние плевры (утолщена/не утолщена/деформирована); состояние окружающей легочной ткани (изменена/не изменена); наличие или отсутствие симптомов «дорожки к плевре» и «прилегания к бронху». Далее изучали накопление контрастного вещества (КВ) образованием при помощи выбора зоны интереса (ROI) и измерения денситометрической плотности в данной зоне. В очагах с равномерным накоплением КВ мы выбирали ROI не менее 2/3 от размеров всего очага; в очагах с неравномерным накоплением измеряли плотность в зоне наибольшего накопления. После этого оценивали параметры накопления КВ в очаге: 1) характер накопления (без накопления/с равномерным накоплением/с неравномерным на-

коплением/накопление по периферии (симптом «ободка»); 2) величина максимального накопления (или «пик» накопления, ед.Н); 3) время достижения «пика» (мин).

Данные КТ-исследования были верифицированы путем сравнения с гистологическим заключением, полученным после трансторакальной трепан-биопсии под контролем КТ (27 пациентов) и хирургических вмешательств (25 пациентов). Статистическая обработка данных выполнялась на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «IBMSPSSStatistica for Windows» версии 20.0. Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (М), медиана (Me), среднееквадратическое отклонение (δ), стандартная ошибка (m). Для нахождения различия между группами использовали метод χ^2 и t-критерий Стьюдента.

Результаты

По результатам морфологического исследования полученного материала у 14 (26,9 %) из 52 больных одиночное образование в легком было представлено очагом доброкачественной природы, у 38 больных (73,1 %) – злокачественным новообразованием (табл. 1). Мы сравнили частоту встречаемости КТ-симптомов при доброкачественных и злокачественных образованиях. Оказалось, что такие симптомы, как неровность/нечеткость контуров очага, утолщение/деформация междолевой плевры, а также наличие симптома «лимфогенной дорожки», наиболее часто встречались при злокачественных образованиях ($p < 0,05$). Такие симптомы, как локализация очага, его форма, структура, изменения в окружающей легочной ткани, «прилегание к бронху», в равной степени встречались как при злокачественных, так и

Таблица 1

Морфологическая верификация 52 одиночных очагов в легких

Морфологическая характеристика очага	Количество очагов
Злокачественные	38
Аденокарцинома	26
Плоскоклеточный рак	7
Метастаз	2
Лимфома	1
Нейроэндокринный рак	1
Мелкоклеточный рак	1
Доброкачественные	14
Пневмония	7
Гамартома	3
Пневмосклероз	2
Туберкулез инфильтративный	1
Туберкулома	1
Всего	52

Таблица 2

Сопоставление данных КТ о денситометрических характеристиках очага с результатами морфологического исследования

КТ-симптомы		Морфологическое заключение		p-value (t-критерий Стьюдента)
		Злокачественные новообразования (n=38)	Доброкачественные образования (n=14)	
Денситометрическая плотность в нативную фазу (ед.Н)	Среднее значение ± станд. отклон.	30,5 ± 12,4	32,2 ± 12,3	>0,05
	Пределы	3–53	2–52	
	Медиана	32	35	
«Пик» накопления (ед.Н)	Среднее значение ± станд. отклон.	46,5 ± 15,5	46,9 ± 29,4	>0,05
	Пределы	17–76	7–110	
	Медиана	48	51,5	
Время достижения «пика» (сек)	Среднее значение ± станд. отклон.	2,6 ± 2,6	7,6 ± 6,7	>0,05
	Пределы	0,515	0,515	
	Медиана	2	5	

Таблица 3

Сопоставление КТ-данных о «пике» накопления и результатов морфологического исследования

КТ-симптом «пик» накопления, ед.Н	Морфологическое заключение		p-value (критерий χ^2)
	Злокачественные образования (n=38)	Доброкачественные образования (n=14)	
0–10	0	5	<0,01
11–20	3	0	>0,05
21–30	2	0	>0,05
31–40	6	0	>0,05
41–50	9	2	>0,05
51–60	10	0	<0,05
>61	8	7	<0,05

при доброкачественных процессах ($p>0,05$). По размерам все очаги были разделены следующим образом: у 8 больных очаги были менее 15 мм в диаметре, у 7 больных – от 16 до 25 мм, у 17 – от 26 до 35 мм, у 10 – от 36 до 40 мм, у 10 – более 45 мм в диаметре. Преобладали очаги размерами от 26 до 35 мм. Статистически значимых различий по размерам между доброкачественными и злокачественными образованиями выявлено не было: средний диаметр злокачественных очагов составил $36,3 \pm 17,7$ мм (пределы – 13–90 мм, медиана – 33 мм), средний диаметр доброкачественных очагов – $32,9 \pm 28,5$ мм (пределы – 10–85 мм, медиана – 22 мм) ($p>0,05$).

Анализируя характер накопления КВ, мы получили следующие результаты. Отсутствие накопления КВ было выявлено в 3 случаях доброкачественных очагов; среди злокачественных образований ни одного очага без накопления КВ выявлено не было ($p<0,01$). Равномерное накопление КВ определялось в злокачественном опухолях – в 21 случае, в доброкачественных очагах – в 5 случаях ($p>0,05$). Неравномерное накопление – в 17 злокачественных и в 5 доброкачественных очагах ($p>0,05$). Симптом «ободка» визуализировался в одном случае, при туберкулезе, при этом периферические отделы очага интенсивно накапливали

контрастный препарат, а центральные отделы не накапливали, и, следовательно, плотность в центре образования не менялась.

Полученные нами КТ-данные о денситометрической плотности очагов в нативную фазу исследования, а также данные о максимальном накоплении («пик» накопления) КВ образованием представлены в табл. 2. В среднем денситометрическая плотность злокачественных очагов в нативную фазу исследования составила $30,5 \pm 12,4$ ед.Н; средняя плотность доброкачественных очагов – $32,2 \pm 12,3$ ед.Н. «Пик» накопления злокачественных очагов в среднем составил $46,5 \pm 15,5$, доброкачественных – $46,9 \pm 29,4$ ед.Н. Время достижения «пика» у злокачественных очагов в среднем составило $2,6 \pm 2,6$ мин, у доброкачественных – $7,6 \pm 6,7$ мин. Однако статистически значимых различий между злокачественными и доброкачественными новообразованиями получено не было.

При анализе симптома максимального накопления КВ («пик») оказалось, что «пик» накопления от 0 до 10 ед.Н в злокачественных очагах не наблюдался (табл. 3), в то время как при доброкачественных образованиях он выявлен у 5 из 14 больных (гамартома – 3, пневмосклероз – 1, туберкулома – 1) ($p<0,01$). «Пик» накопления в диапазонах от 11 до 50 ед.Н, особенно от 31 до 50

Таблица 4

Сопоставление КТ-данных о времени достижения «пика» и результатов морфологического исследования

КТ-симптом время достижения «пика» (мин)	Морфологическое заключение		p-value (критерий χ^2)
	Злокачественные образования (n=38)	Доброкачественные образования (n=14)	
0,5	4	2	>0,05
1	9	2	>0,05
2	15	1	<0,05
4	4	2	>0,05
6	5	1	>0,05

Таблица 5

Диагностическая эффективность КТ легких при выявлении злокачественного процесса

Метод КТ-диагностики	Диагностическая эффективность		
	Чувствительность	Специфичность	Точность
КТ без динамического контрастирования	71 %	95 %	88 %
КТ с динамическим контрастированием	85 %	95 %	92 %

ед.Н, чаще отмечен при злокачественных новообразованиях ($p>0,05$). «Пик» от 51 ед.Н до 60 ед.Н был отмечен только при злокачественных процессах ($p<0,05$). У больных с «пиком» накопления более 61 ед.Н преобладали доброкачественные очаги (7 из 14) (пневмония – 7), в то время как из 38 злокачественных очагов такой «пик» имели лишь 8 (21 %) ($p<0,05$). При этом для злокачественных образований более характерно время достижения на 1-й и особенно на 2-й мин после внутривенного введения КВ ($p<0,05$) (табл. 4).

Мы сопоставили данные морфологических заключений с результатами КТ-исследований без учета показателей динамической КТ и с учетом этих показателей. Оказалось, что без использования результатов динамической КТ чувствительность метода при выявлении злокачественного процесса составила 71 %, специфичность – 95 %, точность – 88 %, с использованием результатов динамической КТ – 85, 95 и 92 % соответственно (табл. 5).

Обсуждение

Злокачественные опухоли легких остаются актуальной проблемой современной онкологии. В России летальность от рака легкого на первом году с момента установления диагноза составляет более 50 % [7, 8]. Компьютерная томография легких – это ведущий метод диагностики, на основании результатов которого строится дифференциальный диагноз. Конечно, основой диагностики данного процесса остается совокупность всех рентгенологических симптомов. По нашим данным, для злокачественных образований легких более характерны такие КТ-симптомы, как неровность/нечеткость контуров очага, утолщение/деформация междолевой плевры, наличие симптома «лимфогенной дорожки».

КТ легких с использованием динамического контрастного усиления играет важную роль при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных процессов. При этом при оценке каждого отдельного КТ-симптома выявляются отличительные особенности, характерные для тех или иных образований. Мы отметили, что накопление КВ либо отсутствовало (3 из 52), либо происходило равномерно (26 из 52), либо неравномерно (22 из 52), либо в виде ободка по периферии (1 из 52). При этом отсутствие накопления КВ (рис. 1) отмечалось в 3 случаях доброкачественных очагов. Все эти образования были гамартомами. Злокачественных очагов с отсутствием накопления выявлено не было. По данным литературы, это объясняется тем, что образования, лишенные собственных сосудов или заполненные бессосудистым содержимым, не способны накапливать КВ, и, напротив, очаги, имеющие собственную сосудистую сеть, активно накапливают КВ (например, злокачественные образования) [1, 4, 6].

Равномерный (рис. 2) и неравномерный (рис. 3) характер накопления встречался как при злокачественных (в 55 и 44 %), так и при доброкачественных процессах – в 28 и 35 % случаев соответственно. Мы, как и другие авторы, считаем, что у злокачественных образований равномерное накопление свидетельствует о развитии неоплазии с сопутствующими структурными изменениями сосудов в виде удлинения или укорочения, изменения калибра, развития патологических сосудистых сетей; увеличения проницаемости сосудистой стенки за счет повышенной экспрессии фактора роста эндотелия сосудов, а также увеличения концентрации крови в опухоли за счет развития патологических артериовенозных шунтов [9–11]. Неравномерный характер накопления в злокачественных очагах связан с синдромом распада опухоли, который

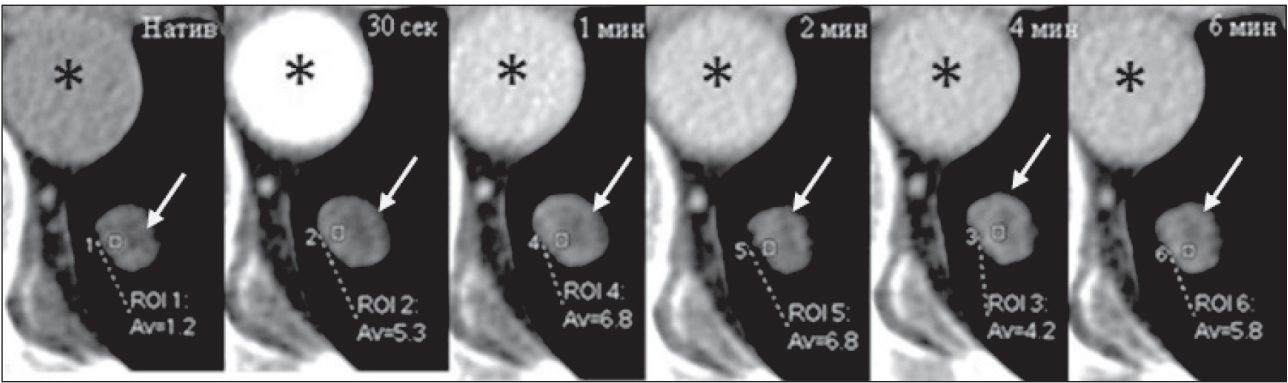


Рис. 1. Динамическая КТ легких. Отсутствие накопления КВ в очаге. Примечание: * – аорта

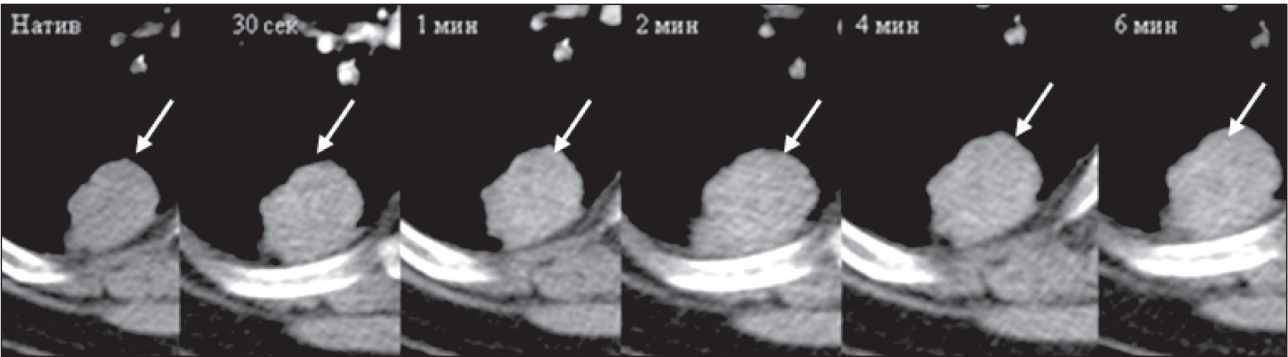


Рис. 2. Динамическая КТ легких. Равномерный характер накопления контрастного вещества в очаге

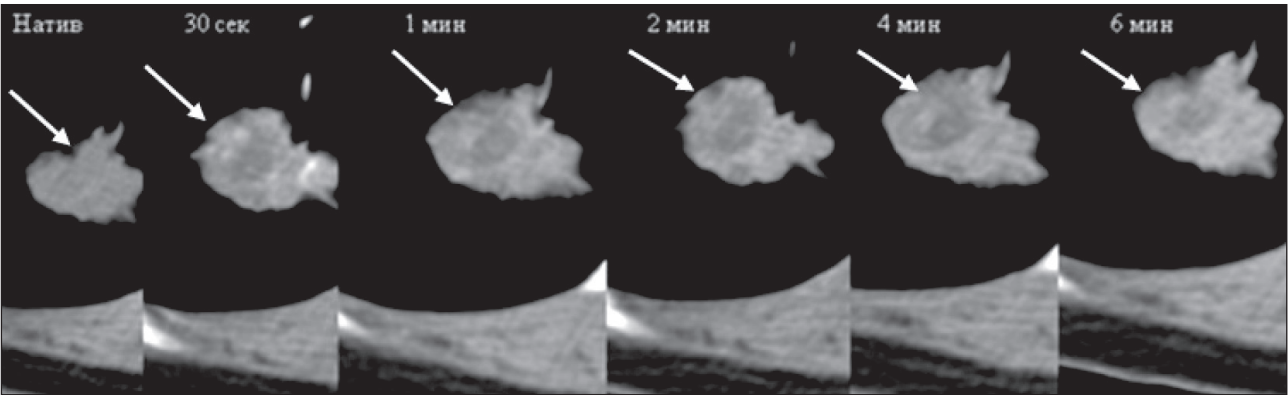


Рис. 3. Динамическая КТ легких. Неравномерный характер накопления контрастного вещества в очаге

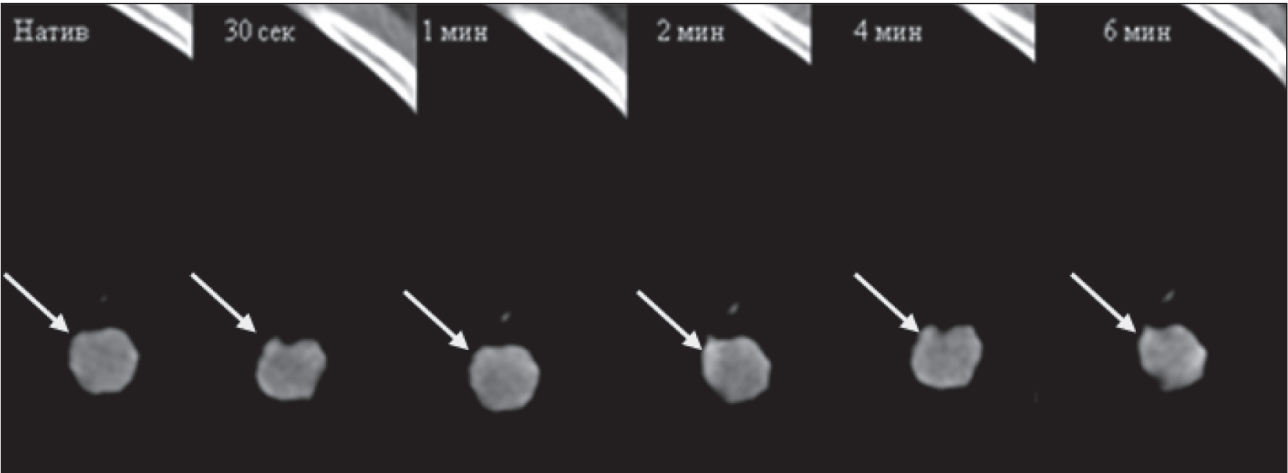


Рис. 4. Динамическая КТ легких. Накопление контрастного вещества в очаге в виде «ободка»

приводит к гибели части клеток в интенсивно пролиферирующих опухолях [12]. Известно, что для доброкачественных очагов в равной степени характерны как равномерный тип накопления, так и неравномерный, что встречается при воспалительных и фиброзных изменениях [13]. Связано это в первую очередь со структурными изменениями сосудов при данных процессах, которые приводят к увеличению проницаемости стенок сосудов и, следовательно, повышению концентрации КВ во внесосудистом пространстве [13–16].

Накопление КВ в виде «ободка» (рис. 4), т.е. увеличение денситометрической плотности по периферии без изменения в центральных отделах очага, в нашем исследовании наблюдалось в одном случае, при туберкулезе, что сопоставимо с данными других авторов, которые утверждают, что туберкулемы накапливают контрастный препарат по периферии в виде узкого ободка с наибольшим градиентом плотности в отсроченную фазу, равным 13–24 ед. Н [17, 18].

По нашим данным, денситометрические характеристики очагов злокачественной и доброкачественной природы в нативную фазу исследования не отличались, что соответствует данным литературы [19]. Солидные очаги в отличие от очагов по типу «матового стекла» имеют мягкотканную плотность и могут наблюдаться практически при любом патологическом процессе в легочной ткани [1]. В нашем исследовании все очаги были солидного типа; денситометрическая плотность доброкачественных очагов варьировала от 2 до 52 ед.Н (в среднем – $32,2 \pm 12,3$ ед.Н), злокачественных – от 3 до 53 ед.Н (в среднем – $30,5 \pm 12,4$ ед.Н).

При проведении динамического контрастного усиления величина максимального накопления КВ, или «пик» накопления, в злокачественных образованиях варьировала от 17 до 76 ед.Н (в среднем – $46,5 \pm 15,5$ ед.Н). Причина такого разброса, вероятно, связана с различием в стадиях развития неоангиогенеза. «Пик» для пневмосклероза находился в пределах 40–50 ед.Н. «Пик» очагов воспалительной природы был больше 61 ед.Н (61–110 ед.Н, в среднем – $70,7 \pm 15,2$ ед.Н), что, вероятно, связано с характерным для воспаления усилением кровоснабжения очага из системы бронхиальных артерий за счет увеличения количества бронхиол и изменения их калибра [11–14]. Следует подчеркнуть, что «пик» накопления в пределах от 51 ед.Н до 60 ед.Н был отмечен в 10 (26 %) из 38 злокачественных образований и не встречался в доброкачественных очагах. А «пик» накопления больше 61 ед.Н отмечался у 7 (50 %) из 14 доброкачественных очагов и у 8 (21 %) из 38 злокачественных образований.

По нашим данным, время, за которое наступает максимальное увеличение денситометрической плотности очага, или время достижения «пика», варьировало и в злокачественных и в доброкачественных очагах. По данным литературы, у

очаговых образований независимо от их природы, сосудистая проницаемость, от которой зависит степень накопления КВ во внесосудистом пространстве, выражена в разной степени, что, в свою очередь, приводит к различиям во времени достижения «пика» [9–11, 13]. По нашим данным, для большинства злокачественных образований (36 %) время достижения «пика» наступало на 2-й мин после введения КВ в отличие от доброкачественных очагов (14 %). В 73 % случаев злокачественных очагов данный показатель был отмечен на 30 сек, 1 мин и 2-й мин после введения КВ, что подтверждает результаты многих исследований о наличии в злокачественных очагах густой сосудистой сети и признаков опухолевого ангиогенеза. Однако в доброкачественных очагах (ДО) также было отмечено время достижения «пика» на 30 сек и 1-й мин после введения КВ, что, учитывая небольшую выборку ДО в нашей работе, не позволяет достоверно утверждать об отличиях между группами по данному КТ-симптому.

Таким образом, по полученным данным для очагов злокачественной природы были характерны следующие симптомы: неровность и нечеткость контуров очага, утолщение и деформация междолевой плевры, наличие симптома «лимфогенной дорожки», величина максимального накопления от 51 до 60 ед.Н и достижение этого «пика» в течение первых 2 мин. Для доброкачественных очагов характерны: отсутствие накопления КВ (гамартомы); накопление по типу «ободка» (туберкулемы); «пик» накопления от 0 до 10 ед.Н (гамартомы, пневмосклероз); «пик» накопления более 61 ед.Н (воспаление). Информация, получаемая при динамической КТ, повышает диагностическую эффективность КТ. Так, до использования КТ с динамическим контрастным усилением, чувствительность метода составляла 71 %, точность – 88 %, а после ее применения – 85 и 92 % соответственно. Следует отметить, что, несмотря на то, что «пик» накопления >61 ед.Н более характерен для доброкачественных очагов, этот симптом может встречаться и при злокачественных образованиях, а время достижения «пика», наступающее до 2 мин после введения КВ, чаще наблюдающееся при злокачественных образованиях, может быть и при доброкачественных процессах. Данные КТ-симптомы требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Использование динамической КТ для дифференциальной диагностики одиночных образований в легких позволяло получить ценную дополнительную информацию. Такие КТ-симптомы, как наличие накопления КВ, его характер, максимальная величина накопления и время ее наступления, позволяют повысить диагностическую эффективность метода КТ. Но необходимо дальнейшее изучение этого интересного направления с целью детализации симптомов и разработки алгоритмов диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тюрин И.Е. Одиночные очаги в легких: возможности лучевой диагностики. Практическая пульмонология. 2008; (2): 15–22.
2. Brandman S., Ko J. Pulmonary Nodule Detection, Characterization, and Management With Multidetector Computed Tomography. J Thor Imag. 2011; 26 (2): 90–105. doi: 10.1097/rti.0b013e31821639a9.
3. Блинов В.С., Карташов М.В., Рубцова Н.А. Компьютер-ассоциированные диагностические системы: выявление, характеристика и наблюдение за легочными узелками (обзор литературы). Радиология-Практика. 2014; 5 (47): 63–72.
4. Swensen S.J., Viggiano R.W., Midhun D.E., Müller N.L., Sherrick A., Yamashita K., Naidich D.P., Patz E.F., Hartman T.E., Muhm J.R., Weaver A.L. Lung Nodule Enhancement at CT: Multicenter Study. Radiology. 2000; 214 (1): 73–80. doi: 10.1148/radiology.214.1.r00ja1473.
5. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 920.
6. Jeong Y., Yi C., Lee K. Solitary Pulmonary Nodules: Detection, Characterization, and Guidance for Further Diagnostic Workup and Treatment. Am J Roentgenol. 2007; 188 (1): 57–68. doi: 10.2214/ajr.05.2131.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015. М., 2016. 236.
8. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск. 2017; 26 (2): 26–40.
9. Littleton J., Duricz M., Moeller G., Herbert D. Pulmonary masses: contrast enhancement. Radiology. 1990; 177 (3): 861–871. doi: 10.1097/00004424-198909000-00011.
10. Less J.R., Skalak T.C., Seivick E.M., Jain R.K. Microvascular architecture in a mammary carcinoma: branching patterns and vessel dimensions. Cancer Res. 1991; 51: 265–273.
11. Dvorak H., Detmar M., Claffey K., Nagy J., van de Water L., Senger D. Vascular Permeability Factor/Vascular Endothelial Growth Factor: An Important Mediator of Angiogenesis in Malignancy and Inflammation. Int Arch Allergy Immunol. 1995; 107 (1–3): 233–235. doi: 10.1159/000236988.
12. Mourad Y., Taher A., Shamseddine A. Acute tumor lysis syndrome in large B-cell non-Hodgkin lymphoma induced by steroids and anti-CD 20. Hematol J. 2003; 4 (3): 222–224. doi: 10.1038/sj.thj.6200244.
13. Cotan R.S., Kumar V., Collins T.C. Acute and chronic inflammation. Philadelphia: WB Saunders, 1999. 50–88.
14. Jain R., Gerlowski L., Cilento E. Extravascular transport in normal and tumor tissues. Crit Rev Oncol Hematol. 1986; 5 (2): 115–170. doi: 10.1016/s1040-8428(86)80023.
15. Nordby A., Tvedt K., Halgunset J., Kopstad G., Haugen O. Incorporation of Contrast Media in Cultured Cells. Invest Radiol. 1989; 24 (9): 703–710. doi: 10.1097/00004424-198909000-00011.
16. Deffebach M.E., Charan N.B., Lakshminarayan S., Butler J. The bronchial circulation: small, but a vital attribute of the lung. Am Rev Respir Dis. 1987; 135: 463–481.
17. Potente G.D., Andrea V., Cantisani V. Small solitary pulmonary nodules: assessment of enhancement and enhancement patterns in benign and malignant tumors by high resolution computed tomography. Chir Ital. 1999; 2 (51): 113–120.
18. Толкачева Г.С., Кармазановский Г.Г., Вишневский А.А. Что дает внутривенное болюсное контрастное усиление для КТ (СКТ) дифференциальной диагностики малых периферических образований легких? Медицинская визуализация. 2000; (3): 36–40.
19. Харченко В.П., Глазков Н.А. Рентгеновская компьютерная томография в диагностике заболеваний легких и средостения. М.: Медика, 2005. 38–63.

Поступила 24.08.17
Принята в печать 2.10.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Силантьева Наталья Константиновна, доктор медицинских наук, заведующая отделением компьютерной томографии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: nks07@mail.ru. SPIN-код: 3312-4117.

Петросян Артур Павлович, научный сотрудник отделения компьютерной томографии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: 79533162464@yandex.ru. SPIN-код: 3640-2594.

Шавладзе Зураб Николаевич, кандидат медицинских наук, заместитель директора центра по амбулаторно-диагностической работе, заведующий отделом лучевой диагностики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: zurab_mtrc@mail.ru. Author ID РИНЦ: 575538.

Усачева Анна Юрьевна, научный сотрудник отделения компьютерной томографии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: anna.usacheva87@mail.ru. SPIN-код: 4265-0654. Author ID РИНЦ: 458086.

Рагулин Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области с группой лечения заболеваний молочной железы, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: yuri.ragulin@mail.ru. SPIN-код: 6453-6594.

Усачев Владимир Сергеевич, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: doc-vova@mail.ru. SPIN-код: 1329-7915. Author ID РИНЦ: 901529.

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

SOLITARY PULMONARY NODULES: EFFECTIVENESS OF DYNAMIC CT IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

N.K. Silanteva, A.P. Petrosian, Z.N. Shavladze, A.Yu. Usacheva,
Yu.A. Ragulin, V.S. Usachev

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia
4, Korolev Str., 249031-Obninsk, Kaluga Region, Russia. E-mail: 79533162464@yandex.ru

Abstract

The differential diagnosis of solitary pulmonary nodules remains a challenge in oncology. Dynamic contrast-enhanced CT is a potentially valuable tool capable of detecting malignancy. **The purpose of the study** was to evaluate the value of dynamic CT in the differential diagnosis of solitary pulmonary nodules. **Material and methods.** Fifty two patients with solitary pulmonary nodules underwent CT examination using a GE Optima CT660. The CT protocol included: 1) scan volume from the jugular notch to the end of the diaphragmatic dome; 2) location of the nodule in the lung; 3) scanning time for 30 sec, 1 min, 2 min, 4 min and 6 min following contrast agent injection. The image processing was carried out on an Advantage Workstation for Windows (AW4.5, GE Healthcare). The CT findings were verified by histology after CT-guided transthoracic biopsy of lung lesions and lung surgeries. **Results.** The sensitivity, specificity and accuracy of dynamic contrast-enhanced CT were higher than those without dynamic CT (85, 95 and 92 % versus 71, 95 and 88 %, respectively).

Key words: nodules in lungs, differential diagnosis, computed tomography.

REFERENCES

1. Tyurin I.E. Single pockets in the lungs: the possibility of radiation diagnosis. *Practical Pulmonology*. 2008; (2): 15–22. [in Russian]
2. Brandman S., Ko J. Pulmonary Nodule Detection, Characterization, and Management With Multidetector Computed Tomography. *J Thor Imag*. 2011; 26 (2): 90–105. doi: 10.1097/rti.0b013e31821639a9.
3. Blinov V.S., Kartashov M.V., Rubtsova N.A. Computer-associated diagnostic systems: detection, characterization and monitoring of pulmonary nodules (literature review). *Radiology-Practice*. 2014; 5 (47): 63–72. [in Russian]
4. Swensen S.J., Viggiano R.W., Midthun D.E., Müller N.L., Sherrick A., Yamashita K., Naidich D.P., Patz E.F., Hartman T.E., Muhm J.R., Weaver A.L. Lung Nodule Enhancement at CT: Multicenter Study. *Radiology*. 2000; 214 (1): 73–80. doi: 10.1148/radiology.214.1.r00ja1473.
5. Davydov M.I., Gantsev Sh.Kh. *Onkology*. Moscow, 2010. 920. [in Russian]
6. Jeong Y., Yi C., Lee K. Solitary Pulmonary Nodules: Detection, Characterization, and Guidance for Further Diagnostic Workup and Treatment. *Am J Roentgenol*. 2007; 188 (1): 57–68. doi: 10.2214/ajr.05.2131.
7. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Status of oncological care for the population of Russia in 2015. Moscow, 2016. 236. [in Russian]
8. Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanko Yu.S. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiation and Risk*. 2017; 26 (2): 26–40. doi: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40. [in Russian]
9. Littleton J., Duricz M., Moeller G., Herbert D. Pulmonary masses: contrast enhancement. *Radiology*. 1990; 177 (3): 861–871. doi: 10.1097/00004424-198909000-00011.
10. Less J.R., Skalak T.C., Seivick E.M., Jain R.K. Microvascular architecture in a mammary carcinoma: branching patterns and vessel dimensions. *Cancer Res*. 1991; 51: 265–273.
11. Dvorak H., Detmar M., Claffey K., Nagy J., van de Water L., Senger D. Vascular Permeability Factor/Vascular Endothelial Growth Factor: An Important Mediator of Angiogenesis in Malignancy and Inflammation. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995; 107 (1–3): 233–235. doi: 10.1159/000236988.
12. Mourad Y., Taher A., Shamseddine A. Acute tumor lysis syndrome in large B-cell non-Hodgkin lymphoma induced by steroids and anti-CD 20. *The Hematol J*. 2003; 4 (3): 222–224. doi: 10.1038/sj.thj.6200244.
13. Cotan R.S., Kumar V., Collins T.C. Acute and chronic inflammation. Philadelphia: WB Saunders, 1999. 50–88.
14. Jain R., Gerlowski L., Cilento E. Extravascular transport in normal and tumor tissues. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1986; 5 (2): 115–170. doi: 10.1016/s1040-8428(86)80023
15. Nordby A., Tvedt K., Halgunset J., Kopstad G., Haugen O. Incorporation of Contrast Media in Cultured Cells. *Invest Rad*. 1989; 24 (9): 703–710. doi: 10.1097/00004424-198909000-00011.
16. Deffebach M.E., Charan N.B., Lakshminarayan S., Butler J. The bronchial circulation: small, but a vital attribute of the lung. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 135: 463–481.
17. Potente G.D., Andrea V., Cantisani V. Small solitary pulmonary nodules: assessment of enhancement and enhancement patterns in benign and malignant tumors by high resolution computed tomography. *Chir Ital*. 1999; 2 (51): 113–120.
18. Tolkacheva G.S., Karmazanovskii G.G., Vishnevskii A.A. What does intravenous bolus contrast enhancement for CT (CT) differential diagnosis of small peripheral lung formations? *Medical imaging*. 2000; (3): 36–40. [in Russian]
19. Kharchenko V.P., Glagolev N.A. X-ray computed tomography in diagnosis of diseases of the lungs and mediastinum. Moscow, 2005. 38–63. [in Russian]

Received 24.08.17
Accepted 2.10.17

ABOUT THE AUTHORS

Natalia K. Silanteva, MD, DSc, Head of the Department of Computed Tomography, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: nks07@mail.ru. SPIN-code: 3312-4117.

Artur P. Petrosian, MD, Research Associate, Department of Computed Tomography, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: 79533162464@yandex.ru. SPIN-code: 3640-2594.

Zurab N. Shavladze, MD, PhD, Deputy Director of the Center for Outpatient Diagnostics, Head of Radiology Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: zurab_mrrc@mail.ru. Author ID RSCI: 575538.

Anna Yu. Usacheva, MD, Research Associate, Department of Computed Tomography, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: anna.usacheva87@mail.ru. SPIN-code: 4265-0654. Author ID RSCI: 458086.

Yuriy A. Ragulin, MD, PhD, Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Diseases of Thoracic Region, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Russia). E-mail: yuri.ragulin@mail.ru. SPIN-code: 6453-6594.

Vladimir S. Usachev, MD, Research Associate, Department of Radiation and Surgical Treatment of Diseases of Thoracic Region, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Russia). E-mail: doc-vova@mail.ru. SPIN-code: 1329-7915. Author ID RSCI: 901529.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-27-35

УДК: 577.114.5:616-006.6:547.458]-092.9

Для цитирования: Давыдов Д.Ж., Морозова Е.А., Комарова М.В., Ануфриева Н.В., Завильгельский Г.Б., Манухов И.В., Демидкина Т.В., Трещалина Е.М., Покровский В.С. Использование пиридоксина для повышения противоопухолевой активности метионин-гамма-лиазы на моделях перевиваемых опухолей мышей. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (5): 27–35. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-27-35.

For citation: Davydov D.Zh., Morozova E.A., Komarova M.V., Anufrieva N.V., Zaviilgelsky G.B., Manukhov I.V., Demidkina T.V., Treshchalina E.M., Pokrovsky V.S. Use of pyridoxine to increase anticancer activity of methionine-gamma-lyase in murine cancer models. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (5): 27–35. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-27-35.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПИРИДОКСИНА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ МЕТИОНИН-ГАММА-ЛИАЗЫ НА МОДЕЛЯХ ПЕРЕВИВАЕМЫХ ОПУХОЛЕЙ МЫШЕЙ

Д.Ж. Давыдов¹, Е.А. Морозова², М.В. Комарова³, Н.В. Ануфриева²,
Г.Б. Завильгельский⁴, И.В. Манухов^{4,5}, Т.В. Демидкина², Е.М. Трещалина¹,
В.С. Покровский¹

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, г. Москва, Россия¹

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: davydov.online@gmail.com¹

ФГБУН «ИМБ им. В.А. Энгельгардта» РАН, г. Москва, Россия²

119991, г. Москва, ул. Вавилова, 32. E-mail: elmorozova@yahoo.com²

ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава РФ, г. Самара, Россия³

443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: marinakom@yandex.ru³

ФГУП «ГосНИИгенетика», г. Москва, Россия⁴

117545, г. Москва, 1-й Дорожный проезд, 1⁴

ФГБОУ ВО «МФТИ», Лаборатория молекулярной генетики, г. Долгопрудный⁵

141700, г. Долгопрудный, Институтский пер., 9⁵

Аннотация

Приведены экспериментальные данные монотерапии и комбинированной терапии моделей перевиваемых опухолей мышей препаратами метионин-γ-лиазы (МГЛ) и пиридоксина гидрохлорида. Изучены МГЛ *Clostridium sporogenes* и *Citrobacter freundii*. Использованы перевиваемые модели опухолей мышей: карцинома легкого Льюис (LLC), меланома В16, лимфолейкоз Р388, лимфаденоз Фишера L5178у. На моделях Р388, L5178у МГЛ не показала противоопухолевой активности ни в моно-режиме, ни в сочетании с пиридоксином. На модели L1210 было получено пограничное увеличение продолжительности жизни (УПЖ) 22 %, $p=0,035$ при применении МГЛ *C. sporogenes* в дозе 2000 Е/кг 11-кратно внутрибрюшинно с интервалом 12 ч. На LLC показано, что на 1-е сут после окончания лечения одновременное внутрибрюшное (в/б) введение МГЛ *C. sporogenes* 400 Е/кг 4-кратно с интервалом 48 ч и пиридоксина в дозе 250 мг/кг вызывало ТРО=55 % ($p<0,001$), монотерапия МГЛ или пиридоксином в аналогичных дозах и режимах применения вызывала ТРО=24 % ($p=0,263$) и 21 % ($p=0,410$) соответственно. При попарном сравнении: комбинированная терапия МГЛ + пиридоксин против монотерапии МГЛ в аналогичном режиме $p=0,061$, против монотерапии пиридоксином $p=0,031$. На LLC МГЛ *C. freundii* 200 Е/кг 4-кратно с интервалом 48 ч и пиридоксина в дозе 500 мг/кг одновременно на 9-е сут после окончания лечения вызывало ТРО=50 % ($p=0,001$), при этом монотерапия МГЛ в разовой дозе 400 Е/кг или пиридоксином в аналогичном режиме применения вызывала ТРО=+5 % ($p=0,991$) и 4 % ($p=0,998$) соответственно. При попарном сравнении: комбинированная терапия МГЛ 200 Е/кг + пиридоксин против монотерапии МГЛ 400 Е/кг в аналогичном режиме $p<0,001$, против монотерапии пиридоксином $p=0,003$. На модели меланома В16 МГЛ 2000 в/б + пиридоксин 300 мг/кг вызывает ТРО 56 % на 1-е сут ($p=0,045$) и 35 % на 3-и сут ($p=0,038$). При комбинированной терапии МГЛ + пиридоксин последний значимо повышал противоопухолевую активность МГЛ в сочетаниях: МГЛ 1000 Е/кг в/б и МГЛ 1000 Е/кг в/б + пиридоксин 300 мг/кг ТРО=45 % ($p=0,034$) на 3-и сут после окончания лечения. При внутривенном введении МГЛ 500 Е/кг и МГЛ 500 Е/кг + пиридоксин последний повышал эффективность лечения: максимальное ТРО 50 % на 1-е сут после окончания лечения ($p=0,085$, различие не достоверно) и 21 % на 3-и сут после окончания лечения ТРО 22 % ($p=0,965$, различие не достоверно).

Разовая максимальная переносимая доза при многократном в/б введении составила 2000 Е/кг, одно-временное применение пиридоксина не усугубляло токсичности МГЛ. Таким образом, LLC и меланома В16 обладают чувствительностью к терапии МГЛ. Одновременное введение пиридоксина на модели LLC и В16 достоверно повышает её эффективность.

Ключевые слова: метионин-γ-лиаза, МГЛ, пиридоксин, витамин В6, противоопухолевые ферменты, карцинома лёгкого Льюис (LLC), меланома В16, лимфолейкоз Р388, лимфаденоз Фишера L5178у.

Л-метионин – незаменимая серосодержащая алифатическая α-аминокислота, которая необходима для синтеза витаминов, антиоксидантов, коферментов, полиаминов и ряда других молекул, требующихся для нормального функционирования клетки [1–3]. Л-метионин является первой аминокислотой, которая используется в процессе синтеза белков и служит предшественником биосинтеза цистеина. Метиониновая зависимость опухолевых клеток была замечена ещё в 1959 г. на модели карциномы Уокера у крыс [4]. Ограничение поступления метионина в метионинзависимые опухолевые клетки может приводить к остановке клеточного цикла в поздней фазе S/G₂ как *in vitro*, так и *in vivo* [5, 6]. Остановка клеточного цикла в фазе S/G₂ повышает вероятность их гибели.

Метионин-γ-лиаза (МГЛ, КФ 4.4.1.11) – пиридоксальфосфат-5’-(ПЛФ)-зависимый фермент [7, 8], который катализирует превращение Л-метионина в α-кетобутират, метилмеркаптан и аммиак в реакции α, γ-элиминирования (рис. 1). МГЛ представляет интерес в качестве противоопухолевого агента, поскольку снижает концентрацию метионина в плазме крови, и метионин-зависимые опухолевые клетки погибают [9]. Ранее было показано наличие цитотоксичности МГЛ *C. sporogenes* и *C. freundii* на культурах опухолевых клеток K562, PC-3, LnCap, MCF7, L5178у, SCOV-3, а также установлены основные фармакокинетические параметры МГЛ и динамика снижения уровня метионина плазмы крови после её однократного введения [10, 11]. В частности, показано, что введение МГЛ *C. sporogenes* мышам внутривенно однократно в дозе 1000 Е/кг снижает уровень метионина ниже 0,05 мкМ/л в течение 8 час [11].

В 1973 г. были опубликованы данные об эффективности МГЛ *C. sporogenes in vitro* в культуре клеток мышинной мастоцитомы P815 и *in vivo* на саркоме Уокера 256 крыс [12]. К МГЛ из *Pseudomonas putida* чувствительны культуры клеток гемобластозов CEM, Molt4, Molt16, K562, HL60 [13]. Цитотоксичность МГЛ из *Aspergillus flavipes* продемонстрирована на культурах клеток рака предстательной железы PC-3, печени HepG2

и молочной железы MCF-7 [13]. МГЛ из *Idiomarina* цитотоксична в отношении клеток острого Т-лимфобластного лейкоза CEM-C7 и MOLT-4 и острого миелобластного лейкоза MV4-11 и MOLM-13: IC₅₀ составила 1,7; 0,3; 0,64; 0,03 Ед/мл соответственно [15]. В ряде исследований показан синергизм цитотоксичности МГЛ и известных противоопухолевых препаратов. Например, на культуре клеток CCRF-CEM рекомбинантная МГЛ повышает цитотоксичность 5-фторурацила и фоллиевой кислоты [16].

Эффективность фермента (нативного или рекомбинантного) из *P. putida* показана на широком спектре перевиваемых солидных опухолей животных и человека: саркоме Йошида, немелкоклеточном раке легкого NCL-H460 и Ma44, медуллобластоме Daou; нейробластоме LAN-1 и NMB-7, раке толстой кишки HCT116, HCT15, HT29, Colo205 и SW620, фибросаркоме HT1080, плоскоклеточном раке KB3-1, KB8-5 [17, 18]. На модели саркомы Уокера 256 у крыс Wistar МГЛ более эффективно замедляла опухолевый рост по сравнению с безметиониновой диетой [12].

На ксенографтах рака толстой кишки человека Colo205 и SW620, а также рака молочной железы человека MX-t показан синергизм комбинации рекомбинантной МГЛ с цисплатином [19–21]. На модели карциномы легкого Льюис мышей обнаружен потенцирующий эффект МГЛ при совместном применении с 5-фторурацилом [20]. На ксенографтах нейробластомы и глиобластомы человека эффективными были комбинации МГЛ с винкристином, темозоломидом или кармустином [17, 22]. В то же время эффективность МГЛ в монокиме остается ограниченной.

Пиридоксин – одна из форм витамина В6, который является предшественником пиридоксаль-5’-фосфата (ПЛФ) – кофермента МГЛ [11]. В связи с тем, что МГЛ является ПЛФ-зависимым ферментом, важным становится вопрос о влиянии пиридоксина на противоопухолевую активность МГЛ, так как при высокой дозе МГЛ и недостаточном содержании кофермента активность МГЛ проявляется не в полной мере.

Цель исследования – определить чувствительные опухолевые модели *in vivo* к терапии МГЛ, а также диапазон эффективных и максимально переносимых доз; показать возможность увеличения противоопухолевого эффекта МГЛ при комбинированной терапии с пиридоксином на чувствительных моделях злокачественных опухолей мышей.

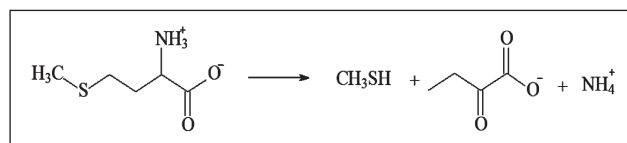


Рис. 1. Реакция γ-элиминирования Л-метионина

Материал и методы

Животные: мыши чистых линий DBA₂ и C₅₇Bl₆, и гибридные BDF₁[DBA₂×C₅₇Bl₆], обоих полов, разведения РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Опухолевые модели. Лимфолейкозы Р388, L1210, лимфаденоз Фишера L5178у – внутрибрюшинная трансплантация (в/б) по 10⁶ клеток; эпидермоидная карцинома лёгких Льюис LLC, меланома В16 – подкожная трансплантация (п/к) по 5×10⁶ клеток.

Препараты. МГЛ из *C. sporogenes* (выделена и очищена в ФГБУН «ИМБ им. В.А. Энгельгардта» или ФГУП ГосНИИГенетика), и *C. freundii* 80-250 Е/мл (ФГБУН «ИМБ им. В.А. Энгельгардта»). Пиридоксина гидрохлорид, 50 мг/мл, ООО «Виал».

Дозы и режимы введения препаратов. На модели Р388 МГЛ вводили в дозах 50, 100 или 200 Е/кг внутривенно (в/в), 4-кратно с интервалом 48 ч, на модели L1210 – в дозах 1000 или 2000 Е/кг в/б 9- или 11-кратно с интервалом 12 ч, на модели L5178у – в дозах от 4000 до 16000 в/б 9-кратно с интервалом 24 ч. Лечение гемобластозов начинали через 24 ч после трансплантации. На модели LLC МГЛ вводили в дозах 200 или 400 Е/кг в/в 4-кратно с интервалом 48 ч, на модели В16 МГЛ вводили в/в или в/б 20-кратно в дозах 500, 1000 или 2000 Е/кг, интервал между введениями 12 ч. Лечение солидных опухолей начинали через 48 ч после трансплантации. Пиридоксин вводили в дозах 250, 300 или 500 мг/кг п/к или в/б одновременно с МГЛ.

Оценка противоопухолевого эффекта. Эффективность лечения мышей оценивали по увеличению продолжительности жизни (УПЖ) и торможению роста опухоли (ТРО). Значимыми считали УПЖ >25 % и ТРО >50 %. Показатели эффективности определяли в сравнении с контролем.

Оценка переносимости. О переносимости лечения судили по состоянию и поведению мышей. Состояние животных визуально оценивали ежедневно. Павших или умерщвленных передозировкой эфирного наркоза мышей подвергали аутопсии для визуального определения патологических изменений внутренних органов. Фиксировали достоверное уменьшение массы тела (≥30 %) и селезенки (косвенные признаки общей, гематологической и иммунотоксичности), а также гибель от токсичности. Сроки гибели леченых животных сравнивали с контрольной группой.

Статистический анализ данных выполняли в среде пакета IBM SPSS Statistics 21. Сравнения выполняли с помощью одно- и двухфакторного дисперсионного анализа, попарные сравнения групп по критерию Тьюки. В работе приведены среднее и среднеквадратическое отклонение ($M \pm s$). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Эффективность МГЛ на модели лимфолейкоза Р388. МГЛ *C. sporogenes* вводили в/в в дозах 50, 100, и 200 Е/кг 4-кратно с интервалом 48 ч. Пиридоксин вводили в дозах 250 или 500 мг/кг в/б одновременно с МГЛ. Терапия лимфолейкоза Р388 в изученном диапазоне доз была переносимой, но неэффективной. УПЖ_{max} – 7 %, при комбинированной терапии УПЖ_{max} – 9 %, различия статистически недостоверны. Средняя продолжительность жизни мышей, не получавших пиридоксин (n=34), составила 11,97±0,969 дней (среднее и стандартное отклонение), получавших пиридоксин в/б (n=28) – 12,61 ± 0,685 дней, получивших пиридоксин п/к (n=36) – 11,97 ± 0,878 дней, различия между группами статистически недостоверны. Переносимость всех видов лечения была удовлетворительной, гибели мышей от токсичности не отмечали.

Эффективность МГЛ на модели лимфолейкоза L1210. МГЛ *C. sporogenes* вводили в дозах 1000 или 2000 Е/кг в/б 9- или 11-кратно с интервалом между введениями 12 ч. Терапия лимфолейкоза L1210 в изученном диапазоне доз была умеренно эффективной. Достоверный эффект в виде УПЖ=22 % наблюдался только при дозе 2000 Е/кг, демонстрируя статистически значимое увеличение продолжительности жизни против дозы 1000 Е/кг ($p=0,014$) и против контроля ($p=0,035$). Таким образом, применение МГЛ в разовой дозе 2000 Е/кг при многократном введении с интервалом 12 ч было минимально эффективным и переносимым, однако чувствительность модели L1210 к МГЛ также оказалась недостаточной.

Эффективность МГЛ на модели лимфаденоза Фишера L5178у. МГЛ вводили в разовых дозах 4000 Е/кг (в монорежиме или в сочетании с пиридоксином), 8000 Е/кг (в монорежиме или в сочетании с пиридоксином) и 16000 Е/кг в/б 9-кратно. Во всех изученных дозовых режимах терапия лимфаденоза Фишера L5178у с МГЛ *C. sporogenes* не выявила достоверного противоопухолевого эффекта. Комбинированная терапия в сочетании с пиридоксином в дозах 4000 и 8000 также не показала эффективности ($p=0,060$). При разовых дозах выше 4000 Е/кг, как в схемах лечения с пиридоксином, так и без него была получена выраженная токсичность с гибелью с 5-х по 14-е сут. Так, в группе мышей, получивших МГЛ в дозе 16000 Е/кг гибель наблюдалась после 4-го введения, все мыши пали на 56-е сут после трансплантации при явлениях выраженной адинамии, снижения массы тела (>20 % по сравнению с исходным уровнем), на аутопсии были выявлены признаки выраженной гепатотоксичности и перитонита. В группе мышей, получивших МГЛ в дозе 8000 Е/кг (как в монорежиме, так и в сочетании с пиридоксином), животные погибали на 9–14-е сут после трансплантации (после 8 введений), при аналогичных признаках токсичности. Использование дозы 4000 Е/кг

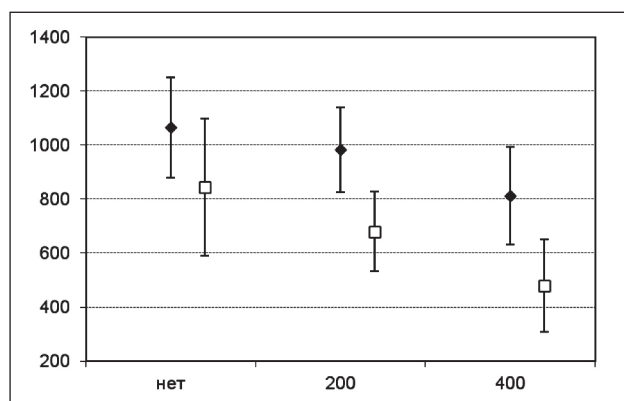


Рис. 2. Средние размеры опухолей у мышей с LLC, МГЛ или МГЛ + пиридоксин, 10-е сут, мм³, 95 % ДИ. По оси абсцисс указаны дозы МГЛ: ♦ – без пиридоксина □ – пиридоксин в дозе 250 мг/кг

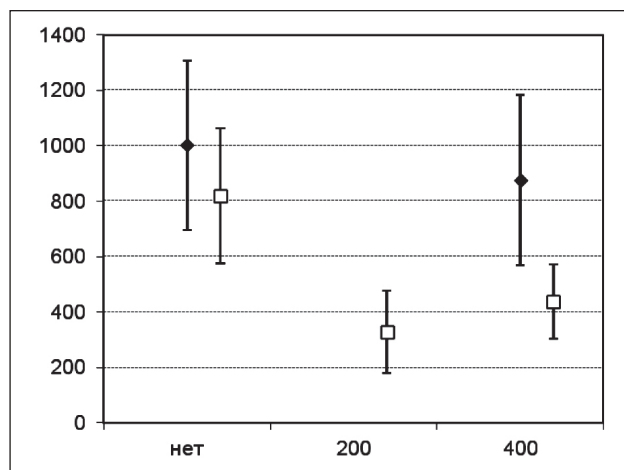


Рис. 3. Средние размеры опухолей у мышей с LLC, МГЛ *C. freundii* 200 или 400 Е/кг четырехкратно или МГЛ + пиридоксин 500 мг/кг четырехкратно, 10-е сут, мм³, 95 % ДИ. По оси абсцисс указаны дозы МГЛ: ♦ – без пиридоксина □ – пиридоксин в дозе 250 мг/кг

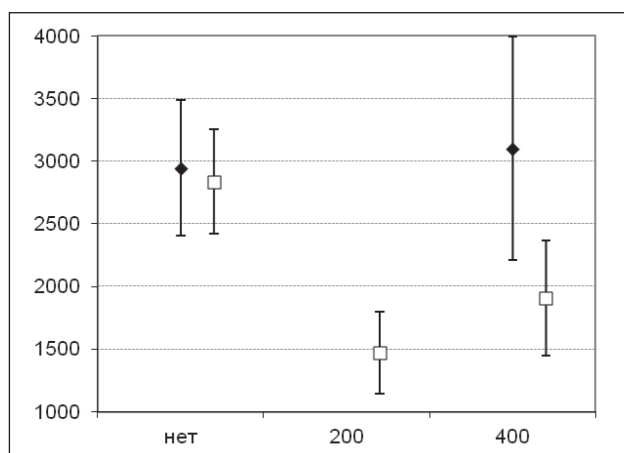


Рис. 4. Средние размеры опухолей у мышей с LLC, МГЛ 200 или 400 Е/кг четырехкратно МГЛ + пиридоксин 500 мг/кг четырехкратно, 18-е сут, мм³, 95 % ДИ. По оси абсцисс указаны дозы МГЛ: ♦ – без пиридоксина □ – пиридоксин в дозе 250 мг/кг

9-кратно не сопровождалось гибелью, но также было токсичным для животных: снижение массы тела после последнего дня лечения составило 18 % по сравнению с исходной.

Таким образом, увеличение дозы выше 4000 Е/кг в/б во много раз чаще приводило к гибели животных. Максимальная переносимая доза МГЛ *C. sporogenes* при многократном в/б введении с интервалом 24 ч, использованная для последующих экспериментов, составила 2000 Е/кг, до 10 введений. Введение пиридоксина не усугубляло токсичности МГЛ.

Эффективность МГЛ *C. sporogenes* на модели эпидермоидной карциномы легкого Льюис (LLC). МГЛ *C. sporogenes* вводили в дозах 200 или 400 Е/кг в/б 4-кратно с интервалом 48 ч. На модели LLC показано наличие достоверного противоопухолевого эффекта. По критерию ТРО был продемонстрирован пограничный эффект МГЛ *C. sporogenes* в разовой дозе 400 МЕ/кг в сочетании с пиридоксином в дозе 250 мг/кг (рис. 2). На 10-е сут после трансплантации опухоли одновременное введение МГЛ и пиридоксина вызывало ТРО на уровне 55 %, при этом монотерапия МГЛ или пиридоксином в аналогичных дозах и режимах применения вызывала ТРО –24 и 21 % соответственно.

Статистически значимые отличия выявлены на 10-е сут наблюдения (1-й день после окончания лечения) в группах МГЛ в дозе 400 МЕ/кг + пиридоксин 250 мг/кг ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой) и МГЛ в дозе 200 МЕ/кг + пиридоксин 250 мг/кг ($p = 0,019$ по сравнению с контрольной группой). Эффект в группе МГЛ в дозе 200 МЕ/кг + пиридоксин 250 мг/кг пролонгировался до 18-х сут после трансплантации (9-е сут после окончания лечения), $p = 0,02$ против контрольной группы. При попарном сравнении опытных групп достоверные отличия были выявлены для монотерапии МГЛ 200 Е/кг и комбинированной терапии МГЛ 400 Е/кг + пиридоксин ($p = 0,001$) на 10-е сут после трансплантации. Эффект МГЛ в дозе 400 МЕ/кг + пиридоксин 250 мг/кг на 10-е сут был также достоверно выше по сравнению с монотерапией пиридоксином ($p = 0,031$). Переносимость лечения была удовлетворительной, гибели мышей от токсичности не наблюдалось. Добавление пиридоксина значимо увеличивало эффективность МГЛ для дозы МГЛ 200 Е/кг ($p = 0,005$) и для дозы МГЛ 400 Е/кг ($p = 0,007$).

Эффективность МГЛ *C. freundii* на модели карциномы легкого Льюис LLC. Для воспроизведения эффекта МГЛ в сочетании с пиридоксином был проведен эксперимент с МГЛ *C. freundii* в дозах 200 или 400 МЕ/кг в/б и пиридоксина в дозе 500 мг/кг в/б (рис. 3, 4). Монотерапия МГЛ *C. freundii*, как и монотерапия МГЛ *C. sporogenes*, не давала достоверного эффекта на модели LLC. Добавление пиридоксина в дозе 500 мг/кг дало достоверный эффект у МГЛ *C. freundii* как в дозе

400 МЕ/кг, так и в дозе 200 МЕ/кг. Значение ТРО на 10-е сут после трансплантации (1-е сут после окончания терапии) составило 67 и 56 %, достоверное ТРО сохранялось на протяжении 18 сут после трансплантации (9-е сут после окончания лечения). Получить достоверное значение УПЖ, как и в случае с МГЛ *C. freundii*, не удалось. Двукратное увеличение разовой дозы пиридоксина в монотерапии (с 250 до 500 мг/кг) не повышало эффективности монотерапии. Эффект взаимодействия, оцененный по размерам опухоли на 18-е сут, оказался статистически значимым и свидетельствует о том, что пиридоксин уменьшает размер опухоли только при наличии МГЛ ($p=0,003$).

Как на 10-е, так и на 18-е сут после трансплантации использование комбинированной терапии МГЛ *C. freundii* давало достоверный биологически значимый эффект ($p=0,001-0,038$). Эффективность комбинированной терапии была также достоверной по отношению к монотерапии МГЛ в дозе 400 МЕ/кг, а эффект комбинированной терапии МГЛ 200 МЕ/кг + пиридоксин 500 мг/кг был также значимо выше, чем при монотерапии пиридоксином в аналогичной дозе ($p=0,016$) на 10-е сут после трансплантации (1-е сут после окончания лечения) и на 18-е сут ($p=0,003$) после трансплантации (9-е сут после окончания лечения).

Эффективность МГЛ на модели меланомы В16. МГЛ *C. sporogenes* вводили в/в или в/б 20-кратно в дозах 500, 1000 или 2000 Е/кг, интервал между введениями 12 ч. Пиридоксин вводили в дозе 300 мг/кг. Для модели меланомы В16 показана умеренная чувствительность к терапии МГЛ *C. sporogenes*. Добавление к схеме лечения пиридоксина достоверно повышало противоопухолевую активность фермента. По сравнению с контрольной группой на 10-е сут после трансплантации наблюдался достоверный значимый противоопухолевый эффект: ТРО 59 % в 1-й день после окончания лечения в группе 2000 Е/кг в/б ($p=0,045$), 53 % в 1-й день после окончания лечения в группе МГЛ 1000 Е/кг в/б + пиридоксин ($p=0,085$ различия не достоверны) и 50 % в 1-й день после окончания лечения в группе 500 Е/кг в/в + пиридоксин ($p=0,104$ различия недостоверны). Различия между группами МГЛ 1000 Е/кг в/б + пиридоксин и МГЛ 1000 Е/кг в/б были значимыми на 3-и сут после окончания лечения ($p=0,034$), что свидетельствует о влиянии пиридоксина на повышение противоопухолевой активности МГЛ при данной схеме лечения. МГЛ 500 Е/кг в/в + пиридоксин и МГЛ 500 Е/кг в/в были статистически не достоверными ($p>0,05$), что говорит о сопоставимой противоопухолевой активности МГЛ и МГЛ в сочетании с пиридоксином. На 14-й день после трансплантации (3-и сут после окончания лечения) наблюдаемый противоопухолевый эффект был менее выраженным, но в некоторых группах также достигал 35 % (в группе 2000 Е/кг в/б ($p=0,395$, различия статистически

не значимы) и 45 % в группе МГЛ 1000 Е/кг в/б + пиридоксин ($p=0,200$, различия статистически не значимы). Увеличение продолжительности жизни за счёт применения комбинированной терапии по отношению к монотерапии МГЛ не было статистически значимым.

Обсуждение

Применение в онкологии ферментных препаратов, необратимо разрушающих определенные аминокислоты, основано на метаболической специфичности некоторых опухолевых клеток, характерной особенностью которых являются отсутствие или низкая активность синтетаз определенных аминокислот [23, 24]. Среди представителей этого класса наиболее известна L-аспарагиназа *E. coli*, которая применяется для лечения острых лимфобластных лейкозов уже более 30 лет [25–27]. В последние годы выделены и изучены L-аспарагиназы из различных источников [28–30], L-лизин-альфа-оксидаза *Trichoderma cf. aureoviride Rifai* [31], L-фенилаланин-аммиаклиаза [32], L-аргининдезимидаза [33] и др.

Сложность изучения противоопухолевой активности ряда ферментов определяется необходимостью наличия в среде кофермента для реализации ферментативной активности. Одним из примеров кофермента ряда ферментов, катализирующих разнообразные реакции превращений аминокислот и аминов, является ПЛФ. Молекулярные механизмы реакций, катализируемых ПЛФ, были предложены практически одновременно и независимо А.Е. Браунштейном и М.М. Шемякиным, Д. Мецлером и Э. Снеллом [34–36].

Существующего в плазме крови мышей исходного уровня ПЛФ для поддержания реакции в течение всего периода циркуляции фермента недостаточно, поэтому для выявления противоопухолевого эффекта МГЛ необходимо дополнительное введение ПЛФ [37, 38]. Базовый уровень ПЛФ в плазме крови мышей составляет 0,3 мкМ, для проявления эффекта МГЛ необходимо увеличить его концентрацию до стабильного уровня 5–10 мкМ в течение 2–5 ч после введения фермента [38]. В отсутствие дополнительного введения ПЛФ концентрация метионина снижается до <5 % исходной непосредственно после введения МГЛ в средних дозах, а инаktivация МГЛ в связи с диссоциацией ПЛФ у мышей происходит через 2 ч после введения [39, 40]. В качестве возможных источников кофермента ранее были изучены подкожно имплантируемые помпы с постоянным высвобождением ПЛФ из резервуара и рацион с повышенным содержанием пиридоксина [38]. К достоинствам первой методики относятся контролируемое высвобождение ПЛФ и возможность получения постоянной прогнозируемой концентрации в плазме крови, к достоинствам второй – неинвазивность. Однако адаптация подобных методик использо-

вания МГЛ в клинической практике трудоемка и обладает крайне низкой комплаентностью: требует либо имплантации подкожной помпы, либо постоянного мониторинга уровня ПЛФ в плазме крови. В этой связи представлялась актуальной разработка простого и воспроизводимого метода оценки противоопухолевого эффекта МГЛ с использованием доступных препаратов, который может быть применен в клинической практике без опасности снижения эффективности терапии.

В такой модели в качестве источника ПЛФ может быть использован его предшественник – пиридоксин, существующий в виде препарата, разрешенного для парентерального применения у человека. В качестве базовых предпосылок при разработке модели были использованы известные параметры фармакокинетики, метаболизма и токсичности пиридоксина у мышей [38], а также возможность его применения вместе с МГЛ по примеру компонентов комбинированной терапии, что может быть относительно легко перенесено в клиническую практику.

В нашем исследовании пиридоксин был использован в качестве модификатора противоопухолевой активности МГЛ *in vivo* с целью повышения эффективности терапии. Модели гемобластозов мышей (L5178у, P388 и L1210) оказались малочувствительными к терапии МГЛ как в монорежиме, так и в сочетании с пиридоксином. Нечувствительность указанных моделей может быть объяснена как исходной их нечувствительностью к МГЛ, независимо от эффективности протекания ферментативной реакции, так и низкой использованной дозой МГЛ или недостаточностью поддерживаемой концентрации ПЛФ во время циркуляции МГЛ в плазме

крови. На модели L5178у были определены максимальные (или близкие к максимальным) переносимые дозы МГЛ при многократном введении: 2000 Е/кг в/б при 10-кратном введении.

Терапия карциномы лёгкого Льюис (LLC) и меланомы В16 показала наличие умеренной чувствительности этих моделей к препаратам МГЛ. Добавление к схеме лечения пиридоксина демонстрировало статистически значимый синергетический эффект, что свидетельствует о повышении пиридоксином противоопухолевого эффекта МГЛ при комбинированной терапии.

Заключение

Гемобластозы мышей (лимфолейкоз Р388, лимфаденоз Фишера L5178у, лимфолейкоз L1210) нечувствительны к терапии препаратами МГЛ, а дополнительное введение пиридоксина не влияет на ее эффективность. Рекомендуемая максимальная доза при изучении противоопухолевой активности МГЛ не должна превышать 2000 Е/кг при в/б введении 10-кратно. Солидные опухоли – карцинома Льюис (LLC) и меланомы В16 – обладают чувствительностью к терапии препаратами из МГЛ. Дополнительное введение пиридоксина при комбинированной терапии вышеуказанных чувствительных моделей повышает её эффективность. Таким образом, при терапии чувствительных к МГЛ опухолей мышей возможно применение пиридоксина для повышения её эффективности.

Работа поддержана РФФИ – грант № 15-04-03523-а и грантом Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых ученых МД.1780.2017.7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thomas D., Surdin-Kerjan Y. Metabolism of sulfur amino acids in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1997 Dec; 61 (4): 503–32.
2. Ravel S., Gakière B., Job D., Douce R. The specific features of methionine biosynthesis and metabolism in plants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998 Jun 23; 95 (13): 7805–12.
3. Sekowska A., Kung H., Danchin A. Sulfur metabolism in *Escherichia coli* and related bacteria: facts and fiction. *J Mol Microbiol Biotechnol*. 2000 Apr; 2 (2): 145–77.
4. Sugimura T., Birnbaum S.M., Winitz M., Greenstein J.P. Quantitative nutritional studies with water-soluble, chemically defined diets. VII. The forced feeding of diets each lacking in one essential amino acid. *Arch Biochem Biophys*. 1959; 81 (2): 448–455.
5. Guo H.Y., Herrera H., Groce A., Hoffman R.M. Expression of the biochemical defect of methionine dependence in fresh patient tumors in primary histoculture. *Cancer Res*. 1993; 53 (11): 2479–83.
6. Kim D.H., Muto M., Kuwahara Y., Nakanishi Y., Watanabe H., Aoyagi K., Sasaki H. Array-based comparative genomic hybridization of circulating esophageal tumor cells. *Oncol Rep*. 2006; 16 (5): 1053–1059.
7. Käck H., Sandmark J., Gibson K., Schneider G., Lindqvist Y. Crystal structure of diaminopelargonic acid synthase: evolutionary relationships between pyridoxal-5'-phosphate-dependent enzymes. *J Mol Biol*. 1999; 291: 857–876.
8. Tanaka H., Esaki N., Soda K. Versatile bacterial enzyme: L-methionine γ -Lyase. *Enzyme Microb Technol*. 1985; 7: 530–537.
9. Cellarier E., Durando X., Vasson M.P., Farges M.C., Demiden A., Maurizis J.C., Madelmont J.C., Chollet P. Methionine dependence and cancer treatment. *Cancer Treatment Reviews*. 2003; 29 (6): 489–499.
10. Morozova E.A., Kulikova V.V., Yashin D.V., Anufrieva N.V., Anisimova N.Y., Revtovich S.V., Demidkina T.V. Kinetic Parameters and

Cytotoxic Activity of Recombinant Methionine γ -Lyase from *Clostridium tetani*, *Clostridium sporogenes*, *Porphyromonas gingivalis* and *Citrobacter freundii*. *Acta Naturae*. 2013; 5 (3): 92–8.

11. Morozova E.A., Anufrieva N.V., Davydov D.Z., Komarova M.V., Dyakov I.N., Rodionov A.N., Pokrovsky V.S. Plasma methionine depletion and pharmacokinetic properties in mice of methionine γ -lyase from *Citrobacter freundii*, *Clostridium tetani* and *Clostridium sporogenes*. *Biomed Pharmacother*. 2017; 5 (88): 978–984. doi: 10.1016/j.biopha.2017.01.127.
12. Покровский В.С., Лесная Н.А., Трещалина Е.М., Лукашева Е.В., Березов Т.Т. Перспективы разработки новых ферментных противоопухолевых препаратов. *Вопросы онкологии*. 2011; 57 (2): 155–164.
13. Покровский В.С., Трещалина Е.М. Ферментные препараты в онкогематологии: актуальные направления экспериментальных исследований и перспективы клинического применения. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014; 7 (1): 28–38.
14. Egler R.A., Ahuja S.P., Matloub Y. L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pharmacol Pharmacother*. 2016; 7 (2): 62–71.
15. Pokrovskaya M.V., Aleksandrova S.S., Pokrovsky V.S., Veselovsky A.V., Grishin D.V., Abakumova O.Y., Sokolov N.N. Identification of functional regions in the *Rhodospirillum rubrum* L-asparaginase by site-directed mutagenesis. *Mol Biotechnol*. 2015; 57 (3): 251–264. doi: 10.1007/s12033-014-9819-0.
16. Демидкина Т.В. Тирозин-фенол-лиаза: структура и функции [Дис. ... д-ра хим. наук]. [Москва]; 1998. 203.
17. Sun X., Yang Z., Li S. In vivo efficacy of recombinant methioninase is enhanced by the combination of polyethylene glycol conjugation and pyridoxal 5'-phosphate supplementation. *Cancer Res*. 2003; 63 (23): 8377–8383.

18. Yang Z., Sun X., Li S. Circulating half-life of PEGylated recombinant methioninase holoenzyme is highly dose dependent on cofactor pyridoxal-5'-phosphate. *Cancer Res.* 2004; 64 (16): 5775–5778.
19. Kokkinakis D.M., Schold S.C. Jr., Hori H., Nobori T. Effect of long-term depletion of plasma methionine on the growth and survival of human brain tumor xenografts in athymic mice. *Nutr. Cancer.* 1997; 29 (3): 195–204.
20. Yang Z., Wang J., Lu Q., Xu J., Kobayashi Y., Takakura T., Takimoto A., Yoshioka T., Lian C., Chen C., Zhang D., Zhang Y., Li S., Sun X., Tan Y., Yagi S., Frenkel E.P., Hoffman R.M. PEGylation confers greatly extended half-life and attenuated immunogenicity to recombinant methioninase in primates. *Cancer Res.* 2004; 64: 6673–6678.
21. Furth-Walker D., Leibman D., Smolen A. Changes in pyridoxal phosphate and pyridoxamine phosphate in blood, liver and brain in the pregnant mouse. *J Nutr.* 1989; 119 (5): 750–756.
22. Colombini C.E., McCoy E.E. Vitamin B6 metabolism. The utilization of [14C] pyridoxine by the normal mouse. 1970; 9 (3): 533–538.
23. Kreis W., Hession C. Isolation and purification of L-methionine- α -deamino- γ -mercaptopmethane-lyase (L-methioninase) from *Clostridium sporogenes*. *Cancer Res.* 1973 Aug; 33 (8): 1862–5.
24. Hori H., Takabayashi K., Orvis L., Carson D.A., Nobori T. Gene cloning and characterization of *Pseudomonas putida* L-methionine- α -deamino- γ -mercaptopmethane-lyase. *Cancer Res.* 1996; 56 (9): 2116–2122.
25. El-Sayed A.S., Shouman S.A., Nassrat H.M. Pharmacokinetics, immunogenicity and anticancer efficiency of *Aspergillus flavipes* L-methioninase. *Enzyme Microb Technol.* 2012; 51 (4): 200–210. doi: 10.1016/j.enzmictec.2012.06.004.
26. Huang K.Y., Hu H.Y., Tang Y.L., Xia F.G., Luo X.Q., Liu J.Z. High-level expression, purification and large-scale production of L-methionine γ -Lyase from *Ideomarina* as a novel anti-leucemic. *Mar Drugs.* 2015; 13: 5492–5507. doi: 10.3390/md13085492.
27. Machover D., Zittoun J., Broët P., Metzger G., Orrico M., Goldschmidt E., Luccioni C. Cytotoxic synergism of methioninase in combination with 5-fluorouracil and folinic acid. *Biochem Pharmacol.* 2001; 61 (7): 867–876.
28. Hu J., Cheung N.K. Methionine depletion with recombinant methioninase: In vitro and in vivo efficacy against neuroblastoma and its synergism with chemotherapeutic drug. *Int. J Cancer.* 2009; 124 (7): 1700–1706. doi: 10.1002/ijc.24104.
29. Tan Y., Xu M., Guo H., Sun X., Kubota T., Hoffman R.M. Anticancer efficacy of methioninase in vivo. *Anticancer Res.* 1996; 16 (6C): 3931–3936.
30. Tan Y., Sun X., Xu M., Tan X., Sasson A., Rashidi B., Han Q., Tan X., Wang X., An Z., Sun F.X., Hoffman R.M. Efficacy of recombinant methioninase in combination with cisplatin on human colon tumors in nude mice. *Clin. Cancer Res.* 1999; 5 (8): 2157–2163.
31. Yoshioka T., Wada T., Uchida N., Maki H., Yoshida H., Ide N., Kasai H., Hojo K., Shono K., Maekawa R., Yagi S., Hoffman R.M., Sugita K. Anticancer efficacy in vivo and in vitro, synergy with 5-fluorouracil, and safety of recombinant methioninase. *Cancer Res.* 1998; 58 (12): 2583–2587.
32. Hoshiya Y., Kubota T., Matsuzaki S.W., Kitajima M., Hoffman R.M. Methionine starvation modulates the efficacy of cisplatin on human breast cancer in nude mice. *Anticancer Res.* 1996; 16 (6B): 3515–3517.
33. Kokkinakis D.M., Hoffman R.M., Frenkel E.P., Wick J.B., Han Q., Xu M., Tan Y., Schold S.C. Synergy between methionine stress and chemotherapy in the treatment of brain tumor xenografts in athymic mice. *Cancer Res.* 2001; 61: 4017–4023.
34. Pokrovsky V.S., Kazanov M.D., Dyakov I.N., Pokrovskaya M.V., Aleksandrova S.S. Comparative immunogenicity and structural analysis of epitopes of different bacterial L-asparaginases. *BMC Cancer.* 2016; 16 (1): 89. doi: 10.1186/s12885-016-2125-4.
35. Sannikova E.P., Bulushova N.V., Cheperegin S.E., Gubaydullin I.I., Chestukhina G.G., Ryabichenko V.V., Shtil A.A. The modified heparin-binding L-asparaginase of *Wolinella succinogenes*. *Mol Biotechnol.* 2016; 58 (8–9): 528–539. doi: 10.1007/s12033-016-9950-1.
36. Покровский В.С., Покровская М.В., Александрова С.С. Физико-химические свойства и антипролиферативная активность рекомбинантной L-аспарагиназы *Yersinia pseudotuberculosis*. Прикладная биохимия и микробиология. 2013; 49 (1): 24.
37. Pokrovskaya M.V., Pokrovskiy V.S., Aleksandrova S.S., Anisimova N.Y., Andrianov R.M., Treschalina E.M., Sokolov N.N. Recombinant intracellular *Rhodospirillum rubrum* L-asparaginase with low L-glutaminase activity and antiproliferative effect. *Biochemistry (Moscow) Supplement. Series B: Biomedical Chemistry.* 2012; 6 (2): 123–131.
38. Pokrovsky V.S., Treschalina H.M., Lukashova E.V., Sedakova L.A., Medentzev A.G., Arinbasarova A.Y., Berezov T.T. Enzymatic properties and anticancer activity of L-lysine α -oxidase from *Trichoderma cf. aureoviride* rifai BKMF-4268D. *Anticancer Drugs.* 2013; 24 (8): 846–851. doi: 10.1097/CAD.0b013e328362f2be2.
39. Babich O.O., Prosekov A.Y., Pokrovsky V.S., Sokolov N.N., Anisimova N.Y. Recombinant L-phenylalanine ammonia lyase from *Rhodospirillum toruloides* as a potential anticancer agent. *Biotechnol Appl Biochem.* 2013; 60 (3): 316–322. doi: 10.1002/bab.1089.
40. Han R.Z., Xu G.C., Dong J.J., Ni Y. Arginine deiminase: recent advances in discovery, crystal structure, and protein engineering for improved properties as an anti-tumor drug. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016 Jun; 100 (11): 4747–60. doi: 10.1007/s00253-016-7490-z.

Поступила 23.05.17

Принята в печать 27.07.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Давыдов Денис Жанович, лаборант-исследователь, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (г. Москва, Россия). E-mail: davydov.online@gmail.com. SPIN-код: 6543-3596.

Морозова Елена Андреевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, ФГБУН «ИМБ им. В.А. Энгельгардта» РАН (г. Москва, Россия). E-mail: elmorozova@yahoo.com.

Комарова Марина Валериевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры лазерных и биотехнических систем, ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава РФ Россия (г. Самара, Россия). E-mail: marinakom@yandex.ru. SPIN-код: 4359-2715.

Ануфриева Наталья Валерьевна, младший научный сотрудник, ФГБУН «ИМБ им. В.А. Энгельгардта» РАН (г. Москва, Россия). E-mail: lazyfox@rambler.ru. SPIN-код: 3212-7374.

Завильгельский Геннадий Борисович, доктор биологических наук, старший научный сотрудник, ФГУП «ГосНИИГенетика» (г. Москва, Россия). E-mail: gzavilgel@yandex.ru

Демидкина Татьяна Викторовна, заведующая лабораторией химических основ биокатализа, ФГБУН «ИМБ им. В.А. Энгельгардта» РАН Россия (г. Москва, Россия).

Трещалина Елена Михайловна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (г. Москва, Россия). E-mail: treshalina@yandex.ru. SPIN-код: 7230-1364

Манухов Илья Владимирович, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики, ФГУП «ГосНИИГенетика», МФТИ (г. Москва, Россия). E-mail: manukhovi@mail.ru. SPIN-код: 3711-4901.

Покровский Вадим Сергеевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией комбинированной терапии опухолей, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (г. Москва, Россия). E-mail: vadimpokrovsky@gmail.com. SPIN-код: 4552-1226.

USE OF PYRIDOXINE TO INCREASE ANTICANCER ACTIVITY OF METHIONINE-GAMMA-LYASE IN MURINE CANCER MODELS

D.Zh. Davydov¹, E.A. Morozova², M.V. Komarova³, N.V. Anufrieva²,
G.B. Zavilgelsky⁴, I.V. Manukhov^{4,5}, T.V. Demidkina², E.M. Treshchalina¹,
V.S. Pokrovsky¹

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia¹

23, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: davydov.online@gmail.com¹

V.A. Engelgardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russia²

32, Vavilova Street, 119991-Moscow, Russia. E-mail: elmorozova@yahoo.com²

Samara State Medical University, Samara, Russia³

89, Chapaevskaya Street, 443099-Samara, Russia. E-mail: marinakom@yandex.ru³

State Research Institute of Genetics, Moscow, Russia. E-mail: gzavilgel@yandex.ru⁴

1, Fist Dorozhny proezd, 117545-Moscow, Russia⁴

Laboratory of Molecular Genetics, Dolgoprudny, Moscow region, Russia⁵

9, Institutsky per., 141700-Dolgoprudny, Moscow region, Russia. E-mail: manukhovi@mail.ru⁵

Abstract

We presented results of monotherapy and combination therapy of transplantable murine tumor models using methionine-gamma-lyase (MGL) and pyridoxine hydrochloride. We studied MGL from *Clostridium sporogenes* and *Citrobacter freundii*. We used Lewis lung carcinoma (LLC), melanoma B16, leukemias P388 and L1210 and Fisher lymphadenosis L5178y. Neither monotherapy with MGL nor combination of MGL and pyridoxine demonstrated antitumor activity against P388 and L5178y. In the murine L1210 leukemia model, MGL *C. sporogenes* injected intraperitoneally in the dose of 2000 U/kg, 11 times with a 12-hour interval increased the life span of mice (ILS=22 %, p=0.035). In the LLC model, the combination of MGL *C. sporogenes* at a dose of 400 U/kg, i.p., 4 times with a 48-hour interval and pyridoxine at a dose of 250 mg/kg led to tumor growth inhibition (TGI=55 %, p<0.001) on the first day after the completion of treatment. Monotherapy with MGL or pyridoxine in the same regimens resulted in a 24 % TGI (p=0.263) or 21 % TGI (p=0.410), respectively. In a pair-wise comparison of treatments, MGL + pyridoxine was more effective compared to MGL used alone (p=0.061) and MGL + pyridoxine was more effective than pyridoxine alone (p=0.031). MGL from *C. freundii* at a dose of 200 U/kg, 4 times with a 48-hour interval plus pyridoxine at a dose of 500 mg/kg injected on day 9 after the completion of treatment led to 50 % TGI, whereas MGL monotherapy at a single dose of 400 U/kg or pyridoxine monotherapy in the same regimen showed 5 % TGI (p=0.991) and 4 % TGI (p=0.998), respectively. The pair-wise comparison showed that MGL (200 U/kg) + pyridoxine was more effective than MGL (400 U/kg) alone (p<0.001) and pyridoxine alone (p=0.003). In the B16 model, the combination of MGL injected i.p. at a dose of 2000 U/kg and pyridoxine at a dose of 300 mg/kg showed 56 % TGI on day 1 after the completion of treatment (p=0.045) and 35 % TGI on day 3 (p=0.038). Pyridoxine significantly increased the anticancer effect of MGL: MGL 1000 U/kg i.p. and MGL 1000 U/kg i.p. + pyridoxine 300 mg/kg led to TGI=45 % (p=0.034) on day 3 after the completion of treatment. Single maximum tolerated dose after multiple i.p. administration was defined as 2000 U/kg, simultaneous administration of pyridoxine did not increase the toxicity of MGL. In conclusion, LLC and B16 are sensitive to MGL treatment, and pyridoxine may increase the efficacy of MGL.

Key words: methionine-gamma-lyase, MGL, pyridoxine, anticancer enzyme, Lewis lung carcinoma, B16 melanoma, P388 leukemia, L5178y.

REFERENCES

1. Thomas D., Surdin-Kerjan Y. Metabolism of sulfur amino acids in *Saccharomyces cerevisiae*. Microbiol Mol Biol Rev. 1997 Dec; 61 (4): 503–32.
2. Ravel S., Gakière B., Job D., Douce R. The specific features of methionine biosynthesis and metabolism in plants. Proc Natl Acad Sci USA. 1998 Jun 23; 95 (13): 7805–12.
3. Sekowska A., Kung H., Danchin A. Sulfur metabolism in *Escherichia coli* and related bacteria: facts and fiction. J Mol Microbiol Biotechnol. 2000 Apr; 2 (2): 145–77.
4. Sugimura T., Birnbaum S.M., Winitz M., Greenstein J.P. Quantitative nutritional studies with water-soluble, chemically defined diets. VII. The forced feeding of diets each lacking in one essential amino acid. Arch Biochem Biophys. 1959; 81 (2): 448–455.
5. Guo H.Y., Herrera H., Groce A., Hoffman R.M. Expression of the biochemical defect of methionine dependence in fresh patient tumors in primary histoculture. Cancer Res. 1993; 53 (11): 2479–83.
6. Kim D.H., Muto M., Kuwahara Y., Nakanishi Y., Watanabe H., Aoyagi K., Sasaki H. Array-based comparative genomic hybridization of circulating esophageal tumor cells. Oncol Rep. 2006; 16 (5): 1053–1059.
7. Käck H., Sandmark J., Gibson K., Schneider G., Lindqvist Y. Crystal structure of diaminopelargonic acid synthase: evolutionary relationships between pyridoxal-5'-phosphate-dependent enzymes. J Mol Biol. 1999; 291: 857–876.
8. Tanaka H., Esaki N., Soda K. Versatile bacterial enzyme: L-methionine γ -Lyase. Enzyme Microb Technol. 1985; 7: 530–537.
9. Cellarier E., Durando X., Vasson M.P., Farges M.C., Demiden A., Maurizis J.C., Madelmont J.C., Chollet P. Methionine dependence and cancer treatment. Cancer Treatment Reviews. 2003; 29 (6): 489–499.
10. Morozova E.A., Kulikova V.V., Yashin D.V., Anufrieva N.V., Anisimova N.Y., Revtovich S.V., Demidkina T.V. Kinetic Parameters and Cytotoxic Activity of Recombinant Methionine γ -Lyase from *Clostridium tetani*, *Clostridium sporogenes*, *Porphyromonas gingivalis* and *Citrobacter freundii*. Acta Naturae. 2013; 5 (3): 92–8.
11. Morozova E.A., Anufrieva N.V., Davydov D.Z., Komarova M.V., Dyakov I.N., Rodionov A.N., Pokrovsky V.S. Plasma methionine depletion and pharmacokinetic properties in mice of methionine γ -lyase from *Citrobacter freundii*, *Clostridium tetani* and *Clostridium sporogenes*. Biomed Pharmacother. 2017; 5 (88): 978–984. doi: 10.1016/j.biopha.2017.01.127.
12. Pokrovsky V.S., Lesnaya N.A., Treshchalina E.M., Lukasheva E.V., Beregov T.T. Prospects for developing new enzyme antitumor drugs. Problems in Oncology. 2011; 57 (2): 155–164. [in Russian]

13. Pokrovsky V.S., Treshchalina E.M. Enzyme drugs in hematological oncology: current trends of experimental research and prospects of clinical application. *Clinical Hematological Oncology. Basic Research and Clinical Practice*. 2014; 7 (1): 28–38. [in Russian]
14. Egler R.A., Ahuja S.P., Matloub Y. L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pharmacol Pharmacother*. 2016; 7 (2): 62–71.
15. Pokrovskaya M.V., Aleksandrova S.S., Pokrovsky V.S., Veselovsky A.V., Grishin D.V., Abakumova O.Y., Sokolov N.N. Identification of functional regions in the *Rhodospirillum rubrum* L-asparaginase by site-directed mutagenesis. *Mol Biotechnol*. 2015; 57 (3): 251–264. doi: 10.1007/s12033-014-9819-0.
16. Demidkina T.V. Tyrosine-phenol-lyase: structure and functions. [Abstract of doctoral thesis]. [Moscow]; 1998. 203. [in Russian]
17. Sun X., Yang Z., Li S. In vivo efficacy of recombinant methioninase is enhanced by the combination of polyethylene glycol conjugation and pyridoxal 5'-phosphate supplementation. *Cancer Res*. 2003; 63 (23): 8377–8383.
18. Yang Z., Sun X., Li S. Circulating half-life of PEGylated recombinant methioninase holoenzyme is highly dose dependent on cofactor pyridoxal-5'-phosphate. *Cancer Res*. 2004; 64 (16): 5775–5778.
19. Kokkinakis D.M., Schold S.C. Jr., Hori H., Nobori T. Effect of long-term depletion of plasma methionine on the growth and survival of human brain tumor xenografts in athymic mice. *Nutr. Cancer*. 1997; 29 (3): 195–204.
20. Yang Z., Wang J., Lu Q., Xu J., Kobayashi Y., Takakura T., Takimoto A., Yoshioka T., Lian C., Chen C., Zhang D., Zhang Y., Li S., Sun X., Tan Y., Yagi S., Frenkel E.P., Hoffman R.M. PEGylation confers greatly extended half-life and attenuated immunogenicity to recombinant methioninase in primates. *Cancer Res*. 2004; 64: 6673–6678.
21. Furth-Walker D., Leibman D., Smolen A. Changes in pyridoxal phosphate and pyridoxamine phosphate in blood, liver and brain in the pregnant mouse. *J Nutr*. 1989; 119 (5): 750–756.
22. Colombini C.E., McCoy E.E. Vitamin B6 metabolism. The utilization of [14C] pyridoxine by the normal mouse. 1970; 9 (3): 533–538.
23. Kreis W., Hession C. Isolation and purification of L-methionine- α -deamino- γ -mercaptopmethane-lyase (L-methioninase) from *Clostridium sporogenes*. *Cancer Res*. 1973 Aug; 33 (8): 1862–5.
24. Hori H., Takabayashi K., Orvis L., Carson D.A., Nobori T. Gene cloning and characterization of *Pseudomonas putida* L-methionine- α -deamino- γ -mercaptopmethane-lyase. *Cancer Res*. 1996; 56 (9): 2116–2122.
25. El-Sayed A.S., Shouman S.A., Nassrat H.M. Pharmacokinetics, immunogenicity and anticancer efficiency of *Aspergillus flavipes* L-methioninase. *Enzyme Microb Technol*. 2012; 51 (4): 200–210. doi: 10.1016/j.enzmictec.2012.06.004.
26. Huang K.Y., Hu H.Y., Tang Y.L., Xia F.G., Luo X.Q., Liu J.Z. High-level expression, purification and large-scale production of L-methionine γ -Lyase from *Ideomarina* as a novel anti-leucemic. *Mar Drugs*. 2015; 13: 5492–5507. doi: 10.3390/md13085492.
27. Machover D., Zittoun J., Broët P., Metzger G., Orrico M., Goldschmidt E., Luccioni C. Cytotoxic synergism of methioninase in combination with 5-fluorouracil and folinic acid. *Biochem Pharmacol*. 2001; 61 (7): 867–876.
28. Hu J., Cheung N.K. Methionine depletion with recombinant methioninase: In vitro and in vivo efficacy against neuroblastoma and its synergism with chemotherapeutic drug. *Int. J. Cancer*. 2009; 124 (7): 1700–1706. doi: 10.1002/ijc.24104.
29. Tan Y., Xu M., Guo H., Sun X., Kubota T., Hoffman R.M. Anticancer efficacy of methioninase in vivo. *Anticancer Res*. 1996; 16 (6C): 3931–3936.
30. Tan Y., Sun X., Xu M., Tan X., Sasson A., Rashidi B., Han Q., Tan X., Wang X., An Z., Sun F.X., Hoffman R.M. Efficacy of recombinant methioninase in combination with cisplatin on human colon tumors in nude mice. *Clin. Cancer Res*. 1999; 5 (8): 2157–2163.
31. Yoshioka T., Wada T., Uchida N., Maki H., Yoshida H., Ide N., Kasai H., Hojo K., Shono K., Maekawa R., Yagi S., Hoffman R.M., Sugita K. Anticancer efficacy in vivo and in vitro, synergy with 5-fluorouracil, and safety of recombinant methioninase. *Cancer Res*. 1998; 58 (12): 2583–2587.
32. Hoshiya Y., Kubota T., Matsuzaki S.W., Kitajima M., Hoffman R.M. Methionine starvation modulates the efficacy of cisplatin on human breast cancer in nude mice. *Anticancer Res*. 1996; 16 (6B): 3515–3517.
33. Kokkinakis D.M., Hoffman R.M., Frenkel E.P., Wick J.B., Han Q., Xu M., Tan Y., Schold S.C. Synergy between methionine stress and chemotherapy in the treatment of brain tumor xenografts in athymic mice. *Cancer Res*. 2001; 61: 4017–4023.
34. Pokrovsky V.S., Kazanov M.D., Dyakov I.N., Pokrovskaya M.V., Aleksandrova S.S. Comparative immunogenicity and structural analysis of epitopes of different bacterial L-asparaginases. *BMC Cancer*. 2016; 16 (1): 89. doi: 10.1186/s12885-016-2125-4.
35. Sannikova E.P., Bulushova N.V., Cheperegin S.E., Gubaydul-lin I.I., Chestukhina G.G., Ryabichenko V.V., Shtil A.A. The modified heparin-binding L-asparaginase of *Wolinella succinogenes*. *Mol Biotechnol*. 2016; 58 (8–9): 528–539. doi: 10.1007/s12033-016-9950-1.
36. Pokrovsky V.S., Pokrovskaya M.V., Aleksandrova S.S. Physical and chemical properties and antiproliferative activity of recombinant *Yersinia pseudotuberculosis* L-asparaginase. *Appl Biochem Microbiol*. 2013; 49 (1): 24. [in Russian]
37. Pokrovskaya M.V., Pokrovskiy V.S., Aleksandrova S.S., Anisimova N.Y., Andrianov R.M., Treshchalina E.M., Sokolov N.N. Recombinant intracellular *Rhodospirillum rubrum* L-asparaginase with low L-glutaminase activity and antiproliferative effect. *Biochemistry (Moscow) Supplement. Series B: Biomedical Chemistry*. 2012; 6 (2): 123–131.
38. Pokrovsky V.S., Treshalina H.M., Lukasheva E.V., Sedakova L.A., Medentzev A.G., Arinbasarova A.Y., Berezov T.T. Enzymatic properties and anticancer activity of L-lysine α -oxidase from *Trichoderma cf. aureoviride* rifai BKMf-4268D. *Anticancer Drugs*. 2013; 24 (8): 846–851. doi: 10.1097/CAD.0b013e328362f8e2.
39. Babich O.O., Prosekov A.Y., Pokrovsky V.S., Sokolov N.N., Anisimova N.Y. Recombinant L-phenylalanine ammonia lyase from *Rhodospirillum toruloides* as a potential anticancer agent. *Biotechnol Appl Biochem*. 2013; 60 (3): 316–322. doi: 10.1002/bab.1089.
40. Han R.Z., Xu G.C., Dong J.J., Ni Y. Arginine deiminase: recent advances in discovery, crystal structure, and protein engineering for improved properties as an anti-tumor drug. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016 Jun; 100 (11): 4747–60. doi: 10.1007/s00253-016-7490-z.

Received 23.05.17

Accepted 27.07.17

ABOUT THE AUTHORS

Denis Zh. Davydov, Researcher, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: davydov.online@gmail.com. SPIN-code: 6543-3596.

Elena A. Morozova, PhD, Senior Researcher, V.A. Engelgardt Institute of Molecular Biology (Moscow, Russia). E-mail: elmorozova@yahoo.com. SPIN-code: 9143-9540

Marina V. Komarova, PhD, Associate Professor of the Department of Laser and Biotechnical Systems, Samara State Medical University (Samara, Russia). E-mail: marinakom@yandex.ru. SPIN-код: 4359-2715.

Natalia V. Anufrieva, Researcher, V.A. Engelgardt Institute of Molecular Biology (Moscow, Russia). E-mail: lazyfox@rambler.ru. SPIN-code: 3212-7374.

Gennady B. Zavilgeisky, DSc, Senior Researcher, State Research Institute of Genetics (Moscow, Russia). E-mail: gzavilgel@yandex.ru

Tatiana V. Demidkina, Head of the Laboratory of Chemical Bases of Biocatalysis, V.A. Engelgardt Institute of Molecular Biology (Moscow, Russia).

Elene M. Treshchalina, MD, DSc, Senior Researcher, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: treshchalina@yandex.ru. SPIN-code: 7230-1364

Ilya V. Manukhov, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, State Research Institute of Genetics (Moscow, Russia). E-mail: manukhovi@mail.ru. SPIN-код: 3711-4901.

Vadim S. Pokrovsky, MD, DSc, Head of the Laboratory of Combination Therapy for Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: vadimpokrovsky@gmail.com. SPIN-code: 4552-1226.

Для цитирования: Лисин В.А. Способы определения относительной биологической эффективности нейтронов в дистанционной нейтронной терапии. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (5): 36–41. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-36-41

For citation: Lisin V.A. Methods of assessment of the relative biological effectiveness of neutrons in neutron therapy. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (5): 36–41. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-36-41

СПОСОБЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕЙТРОНОВ В ДИСТАНЦИОННОЙ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ

В.А. Лисин

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

Аннотация

Важным фактором, влияющим на качество нейтронной терапии, является относительная биологическая эффективность (ОБЭ) нейтронов, поэтому количественной оценке этой величины уделяют значительное внимание. Для получения необходимой информации применяют экспериментальные и клинические исследования, различные математические и радиобиологические модели. Исследования проводят для различных источников нейтронов, отличающихся способом получения частиц, энергией и энергетическим спектром. **Цель исследования** – проанализировать зависимости ОБЭ нейтронов от дозы в дистанционной нейтронной терапии на циклотроне У-120 и генераторе НГ-12И. **Материал и методы.** Рассмотрены известные способы оценки относительной биологической эффективности нейтронов для нейтронной терапии и выбран оптимальный способ решения данной задачи. Для получения зависимости ОБЭ нейтронов от дозы применена многомишенная модель клеточной выживаемости. **Результаты.** Получены зависимости ОБЭ нейтронов циклотрона У-120 и генератора НГ-12И от дозы для однократного облучения биологических объектов. Показано, что характер функций в области доз, интересующих нейтронную терапию, находится в согласии с характером аналогичных зависимостей, найденных другими авторами в экспериментальных и клинических исследованиях.

Ключевые слова: нейтронная терапия, относительная биологическая эффективность, доза, многомишенная модель.

Известно, что воздействие на живые организмы различными видами ионизирующих излучений при одинаковых поглощенных дозах приводит к различным по типу и степени выраженности биологическим эффектам. Указанная закономерность в полной мере относится и к нейтронам, которые при условии равенства поглощенных доз более сильно поражают облучаемые биологические объекты по сравнению с редкоионизирующим излучением. Это свойство нейтронов необходимо учитывать при нейтронной и нейтронно-фотонной терапии злокачественных новообразований.

Нейтронная терапия явилась одной из первых медицинских технологий, при которых было выявлено более сильное воздействие на биологическую ткань нейтронов как плотноионизирующего излучения по сравнению с редкоионизирующим. Вначале при изучении возможности применения нейтронов для терапии злокачественных новообразований были применены дозовые режимы об-

лучения, разработанные ранее для гамма-терапии. В результате пациенты получили серьезные лучевые осложнения, что на долгие годы остановило развитие нейтронной терапии. Только после исследований, в которых была накоплена информация о радиобиологических свойствах быстрых нейтронов и введено понятие «относительная биологическая эффективность» (ОБЭ) излучений, возрождается интерес к нейтронной терапии [1]. То есть с самого начала изучения нейтронной терапии и особенно возникающих при ее использовании лучевых реакций и осложнений была выявлена важность информации об относительной биологической эффективности этих частиц. Поэтому параллельно с исследованиями по нейтронной терапии [2–6] ведутся и работы по определению ОБЭ нейтронов [7–10]. В результате стало известно, что ОБЭ нейтронов различна для различных типов ткани, и она зависит от дозы и энергии частиц. Предприняты попытки выявить различие в ОБЭ при однократном

и фракционированном облучении. Для поиска необходимой информации применяют экспериментальные и клинические исследования, различные математические и радиобиологические модели. Исследования проводят для источников нейтронов, отличающихся способом генерирования частиц, энергией и энергетическим спектром [2, 3, 5]. Также понятие «ОБЭ» в нейтронной терапии применяют для оптимизации режимов фракционирования дозы [11, 12]. Однако сведения об относительной биологической эффективности нейтронов остаются неполными, что затрудняет сравнение результатов клинических исследований, проводимых на различных источниках нейтронов.

Цель исследований – получить и проанализировать зависимости ОБЭ нейтронов от дозы в дистанционной нейтронной терапии на циклотроне У-120 и генераторе НГ-12И.

Материал и методы

Несмотря на то, что понятие ОБЭ применяют уже в течение достаточно длительного времени, существует неопределенность, проявляющаяся значительным числом подходов к способу расчета этой величины. Не останавливаясь детально на всех известных определениях ОБЭ, отметим, что только, например, в работе А.В. Савича и В.К. Мазурика [13] приведено шесть формул для расчета ОБЭ в зависимости от того, какая информация получена в проводимом радиобиологическом эксперименте.

В работе В.Н. Зырянова и соавт. [8], где изложено экспериментальное обоснование нейтронной терапии на циклотроне У-120, ОБЭ нейтронов определена как отношение эффектов при равных поглощенных дозах, т.е. при $d_\gamma = d_n = d$:

$$ОБЭ = \frac{\alpha_n + \beta_n d}{\alpha_\gamma + \beta_\gamma d}, \quad (1)$$

где α и β – параметры линейно-квадратичной модели для нейтронов и гамма-излучения.

Ситуация, когда в различных источниках предлагаются различные подходы к вычислению ОБЭ излучений, создает неопределенность и трудности в практической работе с ОБЭ, в том числе и при сравнении результатов клинических исследований, проводимых на различных источниках нейтронов. По этой причине в данной работе за основу взято классическое определение ОБЭ, которое рекомендовано в работе В.И. Иванова и соавт. [14] и применено в большинстве работ, касающихся оценки ОБЭ различных излучений:

$$ОБЭ = \frac{D_{cm}}{D_x}, \quad (2)$$

где $D_{ст}$ и D_x – поглощенные дозы стандартного и исследуемого излучения соответственно, воздействие которых на биологический объект приводит к одному и тому же эффекту.

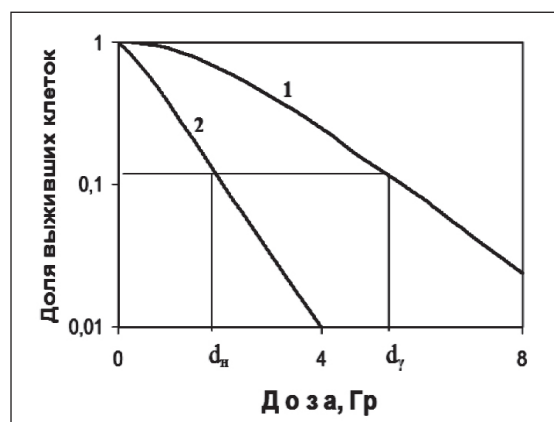


Рис. 1. Выживаемость клеток при фотонном и нейтронном облучении

В работе S. Matschke et al. [7] установлено, что ОБЭ является функцией дозы. Поскольку в нейтронной терапии могут применяться разнообразные дозовые режимы, создаваемые методы дозиметрического планирования должны учитывать зависимость ОБЭ нейтронов от дозы, для чего необходимо математическое описание такой зависимости. Получим такую зависимость на основе многомишенной модели клеточной выживаемости, которая в общем виде описывается уравнением:

$$S = S_0 [1 - (1 - e^{-d/D_0})^n], \quad (3)$$

где S_0 и S – число клеток до и после облучения дозой d соответственно; D_0 и n – радиобиологические параметры, характеризующие степень радиочувствительности клеток. D_0 – это доза, снижающая число клеток в e раз на линейном участке кривой доза – эффект. Параметр n называют экстраполяционным числом и определяют значением координаты точки пересечения оси ординат с прямой, получаемой при экстраполяции прямолинейного участка функции выживаемости.

Для вывода уравнения, описывающего зависимость ОБЭ быстрых нейтронов от дозы, применим подход, основанный на сравнении доли выживающих клеток исследуемой биологической ткани при облучении ее нейтронами и фотонами. Способ определения значений ОБЭ нейтронов при таком подходе поясняет рис. 1, на котором приведены зависимости доли выживающих опухолевых клеток некоторой гипотетической ткани при однократном облучении фотонами (1) и нейтронами (2).

Согласно определению ОБЭ (2), ее значение при некоторой произвольной дозе нейтронов d_n равно отношению к ней такой поглощенной дозы фотонного излучения d_γ , при которой выживает такое же число клеток s , что и при облучении их дозой d_n . Поэтому по определению (2) и рис. 1:

$$ОБЭ(d_n) = \frac{d_\gamma(s)}{d_n(s)}, \quad (4)$$

видно, что для случая, иллюстрируемого рис. 1, с учетом формулы (3) имеет место соотношение

$$[1 - \exp(-\frac{d_\gamma}{D_{ог}})]^{n_\gamma} = [1 - \exp(-\frac{d_n}{D_{он}})]^{n_n}. \quad (5)$$

Из выражения (5) можно выразить величину d_γ в явном виде:

$$d_\gamma = -D_{ог} \ln[1 - (1 - \exp(-\frac{d_n}{D_{он}}))^{\frac{n_n}{n_\gamma}}]. \quad (6)$$

С учетом (4) и (6) зависимость ОБЭ от поглощенной дозы нейтронов при однократном облучении будет иметь вид:

$$ОБЭ = -\frac{D_{ог}}{d_n} \ln[1 - (1 - \exp(-\frac{d_n}{D_{он}}))^{\frac{n_n}{n_\gamma}}]. \quad (7)$$

По формуле (7), записанной в общем виде, можно рассчитать зависимости ОБЭ от дозы для любого вида излучения и любого типа ткани с известными радиобиологическими параметрами.

Результаты и обсуждение

Для расчетов по формуле (7) необходимы значения радиобиологических параметров для исследуемой ткани. В терапии пучком нейтронов циклотрона У-120 наиболее часто в качестве критической ткани проявляет себя кожа. Поэтому здесь рассмотрены зависимости ОБЭ нейтронов от дозы именно для кожи. Соответствующие параметры взяты в работе [15] и равны: $n_\gamma = 3$; $D_{ог} = 1,66$ Гр; $n_n = 1,3$; $D_{он} = 0,82$ Гр. С учетом этого зависимость (7) может быть записана в виде уравнения с конкретными цифровыми параметрами:

$$ОБЭ(d_n) = -\frac{1,66}{d_n} \ln[1 - (1 - \exp(-1,22d_n))^{0,43}]. \quad (8)$$

На рис. 2 показана зависимость ОБЭ для терапевтического пучка нейтронов циклотрона У-120 от дозы для кожи, рассчитанная по (8). Точки на графике – данные работы [7], полученные в клинических исследованиях также для нейтронного пучка циклотрона У-120. Видно, что теоретический результат удовлетворительно согласуется с результатом клинических исследований.

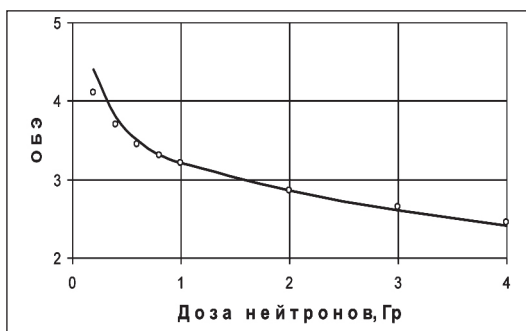


Рис. 2. Зависимость ОБЭ нейтронов от дозы, рассчитанная по (8); точки – данные работы [5]

Представляет интерес сравнение характера зависимости ОБЭ от дозы для нейтронного пучка циклотрона У-120 и соответствующей зависимости для генератора НГ-12И, применяемого для нейтронной терапии. Циклотрон У-120 дает нейтроны сплошного спектра при средней энергии 6,3 МэВ, а НГ-12И – моноэнергетический поток нейтронов с энергией ~14 МэВ [3, 10].

В работе Е.Ю. Кондаковой [10] проведены оценки значений ОБЭ нейтронов генератора НГ-12И на основе экспериментальных исследований выживаемости колонеобразующих клеток костного мозга в селезенке от дозы нейтронов и гамма-излучения при однократном и фракционированном облучении. Поиск различий в значениях ОБЭ нейтронов при однократном и фракционированном облучении является отдельной проблемой. Здесь обратим внимание лишь на оценку ОБЭ нейтронов НГ-12И, проведенную для однократного облучения [10].

На рис. 3. приведены зависимости, полученные в экспериментальных исследованиях [10] при однократном облучении фотонами (1) и нейтронами (2). По графикам видно, что закономерности соответствуют многомишенной модели выживаемости, в общем случае описываемой выражением (3). Необходимо отметить, что зависимость (2) полностью соответствует функции выживаемости при облучении клеток нейтронами, а зависимость (1) получена путем экстраполяции линейного участка функции выживаемости до пересечения с осью ординат. Зависимость «1» в данном конкретном случае может быть представлена формулой

$$s_\gamma = n_\gamma \times \exp(-d_\gamma / D_{ог}). \quad (9)$$

Поскольку, как видно по графику «2» рис. 3, $n_n = 1$, соответствующая зависимость для нейтронов будет иметь вид

$$s_n = \exp(-d_n / D_{он}). \quad (10)$$

Анализ графиков рис. 3 совместно с формулами (9) и (10) позволяет определить радиобиологические параметры клеток при облучении их фотонами и нейтронами. Так, для фотонов на основании

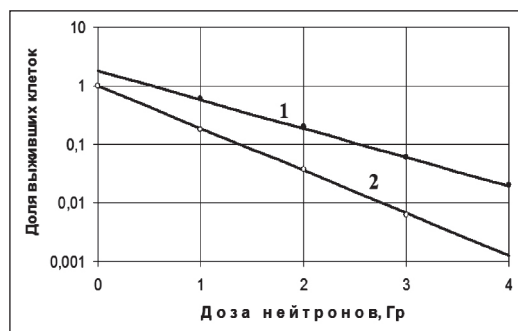


Рис. 3. Выживаемость клеток [17] при облучении фотонами (1) и нейтронами (2)

экспериментальных данных, соответствующих графику «1», и соотношения (9) можно записать

$$\begin{aligned} n_\gamma \times \exp\left(-\frac{2,5}{D_{\text{ог}}}\right) &= 0,1; \\ n_\gamma \times \exp\left(-\frac{4,5}{D_{\text{ог}}}\right) &= 0,01. \end{aligned} \quad (11)$$

Решая систему (11), получим $n_\gamma = 1,8$; $D_{\text{ог}} \approx 0,88$ Гр.

По соотношению (10) можно найти параметр D_o , характеризующий клетки при нейтронном облучении, который оказывается равным $D_{\text{он}} = 0,6$ Гр. Значения $D_{\text{ог}}$ и $D_{\text{он}}$, найденные рассмотренным способом, совпадают с соответствующими значениями, полученными в [10] методом регрессионного анализа экспериментальных данных.

В работе Е.Ю. Кондаковой [10] при постановке задачи определить значение ОБЭ для нейтронов генератора НГ-12И высказано намерение использовать для этого классическое определение ОБЭ, соответствующее формуле (2), и сказано: «Коэффициент ОБЭ рассчитывали по отношению равноэффективных доз гамма-облучения и нейтронного облучения». Однако фактически для расчета ОБЭ в [10] применено соотношение

$$\text{ОБЭ} = D_{\text{ог}} / D_{\text{он}}, \quad (12)$$

в котором $D_{\text{ог}}$ и $D_{\text{он}}$ – радиобиологические параметры, характеризующие радиочувствительность облучаемых клеток при фотонном и нейтронном облучении, физический смысл которых указан в комментариях к формуле (3). Расчет по формуле (12) дает постоянное значение ОБЭ нейтронов, равное $\sim 1,47$, т.е., согласно формуле (12), ОБЭ не зависит от значения однократной дозы. Однако выше показано, что ОБЭ нейтронов описывается выражением (7), из которого следует, что соотношение (12), примененное в [10], справедливо только в случае, когда $n_\gamma = n_n$. В эксперименте получено, что $n_\gamma > n_n$, поэтому соотношение (12) не может быть применено для вычисления ОБЭ нейтронов для любой дозы однократного облучения, поскольку оно не отражает всей действительной картины поведения ОБЭ в диапазоне доз, представляющих интерес для нейтронной терапии. Кроме того, расчет по соотношениям (9) и (10) показывает, что доля выживших клеток при облучении дозой $D_{\text{ог}} \approx 0,88$ Гр равна 0,66, а при облучении дозой

$D_{\text{он}} \approx 0,6$ Гр – 0,37. То есть дозы $D_{\text{ог}}$ и $D_{\text{он}}$ не являются, как это полагают в [10], «равноэффективными дозами».

Найденные выше радиобиологические параметры, характеризующие выживаемость клеток при фотонном и нейтронном облучении на генераторе НГ-12И, дают возможность получить зависимость ОБЭ во всем диапазоне доз, применяемых в нейтронной терапии.

При найденных радиобиологических параметрах для клеток костного мозга при фотонном и нейтронном облучении общее выражение для ОБЭ нейтронов (7) примет следующий вид:

$$\text{ОБЭ} = -\frac{0,87}{d_n} \ln[1 - (1 - \exp(-1,66d_n))^{0,56}]. \quad (13)$$

На рис. 4 показана зависимость ОБЭ нейтронов от дозы при однократном облучении для генератора НГ-12И, рассчитанная по выражению (13).

Видно, что значения ОБЭ возрастают с уменьшением дозы, что согласуется с характером подобных зависимостей, найденных как в клинических, так и в теоретических исследованиях [7, 11]. Разовая очаговая доза (РОД), преимущественно применяемая в работе [10], равна 0,3 Гр. Для такой РОД при однократном облучении, согласно выражению (13) и рис. 4, ОБЭ $\approx 2,63$, а не 1,47, как это следует из соотношения (12).

Как уже отмечено, характер зависимости ОБЭ от дозы для НГ-12И соответствует таковому для зависимости для циклотрона У-120, однако при одинаковых поглощенных дозах, как показывает сравнение графиков рис. 2 и рис. 4, ОБЭ для нейтронов НГ-12И существенно меньше, чем ОБЭ для нейтронов циклотрона. Различие может быть объяснено тем, что зависимости определены для различного типа клеток, а также тем, что энергия нейтронов НГ-12И больше энергии нейтронов циклотрона У-120 – с ростом энергии нейтронов значения ОБЭ уменьшаются [5].

Заключение

Получены зависимости относительной биологической эффективности нейтронов циклотрона У-120 и генератора НГ-12И от дозы для однократного облучения биологических объектов. Показано, что характер функций в области доз, интересующих нейтронную терапию, находится в согласии с характером аналогичных зависимостей, найденных другими авторами в экспериментальных и клинических исследованиях. Также показано, что существует несколько подходов к оценке ОБЭ, что приводит к различным результатам при расчете допустимых суммарных курсовых доз в нейтронной и нейтронно-фотонной терапии. Данное обстоятельство затрудняет сравнение результатов лечения, получаемых в различных центрах, и требует согласованного подхода к определению ОБЭ в нейтронной терапии.

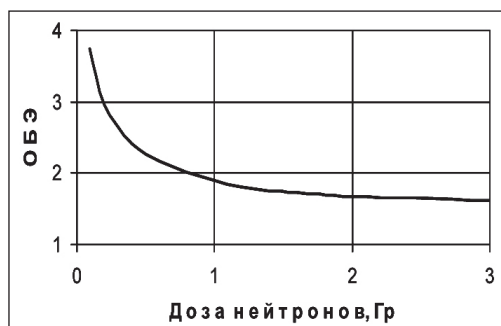


Рис. 4. Зависимость ОБЭ нейтронов от дозы для генератора НГ-12И

ЛИТЕРАТУРА

1. Catterall M. Results of neutron therapy: differences, correlations and improvements. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1982; 8 (12): 2141–44.
2. Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Слонимская Е.М., Лисин В.А. Современные методы лучевой терапии рака молочной железы. Томск, 2003; 199.
3. Важеннин А.В., Рыкованов Г.Н. Уральский центр нейтронной терапии: история создания, методология, результаты работ. М.: Изд-во РАМН, 2008; 124.
4. Musabaeva L.I., Lisin V.A. Response of resistant malignant tumors to neutron therapy. Advanced Materials Research. 2015; 1084: 467–470.
5. Wagner F.M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breikreutz H. Современное состояние терапии быстрыми нейтронами. Сибирский онкологический журнал. 2015; 6: 5–11.
6. Мусабаева Л.И., Головков В.М. Терапия быстрыми нейтронами в онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2015; 2: 88–94.
7. Matschke S., Welker K. Neutronentherapie in der DDR. Ermittlung der Dosisverteilung im Phantom. Arsh. Geschwulstforsch. 1975; 45 (8): 737–745.
8. Зырянов Б.Н., Мусабаева Л.И., Летов В.Н., Лисин В.А. Дистанционная нейтронная терапия. Изд. ТГУ. 1991; 48–103.

9. Моисеев А.Н., Климанов В.А., Морозова Н.И. Вычисление ОБЭ нейтронов на основе данных по спектрам ЛПЭ протонов отдачи. Медицинская физика. 2010; 3: 11–13.
10. Кондакова Е.Ю. Клинико-экспериментальное обоснование повышения эффективности сочетанной фотонно-нейтронной терапии опухолей головы и шеи [дис. ... д-ра мед. наук]. [Москва]; 2015. 197.
11. Dale R.G., Jones B. The Assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose. Int. J. Radiation Oncology Biol. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999 Feb 1; 43 (3): 639–45.
12. Лисин В.А. Оценка терапевтического фактора выигрыша в нейтронной терапии на основе линейно-квадратичной модели. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017; 62 (1): 65–70.
13. Савич А.В., Мазурик В.К. Особенности механизмов действия плотно ионизирующих излучений. М.: Медицина. 1985; 230.
14. Иванов В.И., Машикович В.П., Центер Э.М. Международная система единиц в атомной науке и технике: справочное руководство. М.: Энергоиздат. 1981; 196.
15. Лисин В.А. Оценка параметров линейно-квадратичной модели в нейтронной терапии. Медицинская физика. 2010; 4: 5–11.

Поступила 29.11.16
Принята в печать 1.06.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Лисин Валерий Андреевич, доктор технических наук, профессор, главный научный сотрудник отделения радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1431-3965

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

METHODS OF ASSESSMENT OF THE RELATIVE BIOLOGICAL EFFECTIVENESS OF NEUTRONS IN NEUTRON THERAPY

V.A. Lisin

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

The relative biological effectiveness (RBE) of fast neutrons is an important factor influencing the quality of neutron therapy therefore, the assessment of RBE is of great importance. Experimental and clinical studies as well as different mathematical and radiobiological models are used for assessing RBE. Research is conducted for neutron sources differing in the method of producing particles, energy and energy spectrum. **Purpose:** to find and analyze the dose-dependence of fast neutron RBE in neutron therapy using the U-120 cyclotron and NG-121 generator. **Material and methods:** The optimal method for assessing the relative biological effectiveness of neutrons for neutron therapy was described. To analyze the dependence of the RBE on neutron dose, the multi-target model of cell survival was applied. **Results:** The dependence of the RBE of neutrons produced from the U-120 cyclotron and NG-120 generator on the dose level was found for a single irradiation of biological objects. It was shown that the function of neutron dose was consistent with similar dependencies found by other authors in the experimental and clinical studies.

Key words: neutron therapy, relative biological effectiveness, dose, multi-target model.

REFERENCES

1. Catterall M. Results of neutron therapy: differences, correlations and improvements. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1982; 8 (12): 2141–44.
2. Musabaeva L.I., Zhogina Zh.A., Slonimskaya E.M., Lisin V.A. Current approaches to radiation therapy for breast cancer. Tomsk, 2003; 199. [in Russian]
3. Vazhenin A.V., Rykovanov G.N. Ural Center of Neutron Therapy: history, treatment strategies, current status. Moscow: RAMS press, 2008; 124. [in Russian]
4. Musabaeva L.I., Lisin V.A. Response of resistant malignant tumors to neutron therapy. Advanced Materials Research. 2015; 1084: 467–470.

5. Wagner F.M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breikreutz H. Current state of fast neutron therapy. Siberian Journal of Oncology. 2015; 6: 5–11. [in Russian]
6. Musabaeva L.I., Golovkov V.M. Fast neutron therapy for cancer. Siberian Journal of Oncology. 2015; 2: 88–94. [in Russian]
7. Matschke S., Welker K. Neutronentherapie in der DDR. Ermittlung der Dosisverteilung im Phantom. Arsh. Geschwulstforsch. 1975; 45 (8): 737–745.
8. Zyryanov B.N., Musabaeva L.I., Letov V.N., Lisin V.A. Neutron therapy. TSU press. 1991; 48–103. [in Russian]

9. *Moiseev A.N., Klimanov V.A., Morozova N.I.* Calculation of RBE neutrons on the basis of data on the recoil proton LET spectra. *Medical Physics*. 2010; 3: 11–13. [in Russian]
10. *Kandakova E.Yu.* Clinical-experimental rationale for increasing the effectiveness of combined photon-neutron therapy of head and neck tumors. [Doctoral thesis]. [Moscow]; 2015; 197. [in Russian]
11. *Dale R.G., Jones B.* The Assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Feb 1; 43 (3): 639–45.
12. *Lisin V.A.* Evaluation of the therapeutic gain factor in neutron therapy based on a linear-quadratic model. *Radiology and Radiation Safety*. 2017; 62 (1): 65–70. [in Russian]
13. *Savich A.V., Mazurik V.K.* The mechanisms of action of densely ionizing radiations. *Moscow: Medicine*. 1985; 230. [in Russian]
14. *Ivanov V.I., Mashkovich V.P., Tsenter E.M.* International system of units in atomic science and technology: reference manual. *Moscow: Energoizdat*. 1981; 196. [in Russian]
15. *Lisin V.A.* Estimation of the parameters of a linear-quadratic model in neutron therapy. *Medical Physics*. 2010; 4: 5–11. [in Russian]

Received 29.11.16

Accepted 1.06.17

ABOUT THE AUTHOR

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

Author declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Вторушин С.В., Васильченко Д.В., Христенко К.Ю., Крахмаль Н.В., Степанов И.В., Завьялова М.В., Слонимская Е.М., Паталяк С.В. Связь особенностей экспрессии транскрипционного фактора GATA3 с лимфогенным метастазированием при люминальном раке молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (5): 42–47. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-42-47.

For citation: Vtorushin S.V., Vasilchenko D.V., Khristenko K.Y., Krakhmal N.V., Stepanov I.V., Zavyalova M.V., Slonimskaya E.M., Patalyak S.V. Association between specific features of GATA3 transcription factor expression and lymph node metastasis in luminal breast cancer Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (5): 42–47. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-42-47.

СВЯЗЬ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭКСПРЕССИИ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА GATA3 С ЛИМФОГЕННЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. Вторушин^{1,2}, Д.В. Васильченко², К.Ю. Христенко^{1,2}, Н.В. Крахмаль^{1,2},
И.В. Степанов^{1,2}, М.В. Завьялова^{1,2}, Е.М. Слонимская^{1,2}, С.В. Паталяк^{1,2}

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: kychristenko@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия²

634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: kychristenko@mail.ru²

Аннотация

Крайне актуальным является изучение маркеров клеточной дифференцировки, регуляторов пролиферации, а также молекул, участвующих в развитии механизмов лекарственной устойчивости при раке молочной железы (РМЖ). Одним из таких маркеров является GATA3 – транскрипционный фактор, который играет важную роль в дифференцировке и пролиферативной активности клеток рака молочной железы люминального типа, являясь опухолевым супрессором. По данным современных исследований, позитивная экспрессия GATA3 чаще всего наблюдается при инвазивной карциноме неспецифического типа. Высокая экспрессия GATA3 ассоциирована с ER-положительными опухолями низкой степени злокачественности и сочетается с благоприятным прогнозом. Низкий уровень экспрессии GATA3 наблюдался у пациенток с высокой гистологической степенью злокачественности опухоли, с наличием метастазов в лимфатических узлах, а также с отрицательным гормональным статусом новообразования. Изучение экспрессии GATA3 необходимо для понимания развития механизмов лекарственной устойчивости, разработки подходов для их преодоления и определения ответа на гормональную терапию. **Цель исследования:** изучить экспрессионные характеристики транскрипционного фактора GATA3 у больных с люминальным раком молочной железы и оценить их взаимосвязь с параметрами лимфогенного метастазирования. **Материал и методы.** В исследование были включены 64 больных с инвазивным раком молочной железы T1–4N1–3M0 стадии. Морфологическому изучению подвергалась ткань первичного опухолевого узла и все удаленные лимфатические узлы. Диагноз устанавливался согласно рекомендациям ВОЗ (2012). В исследование включались случаи с люминальным раком молочной железы. В опухоли методом Histo-Score оценивалась экспрессия GATA3 (Polyclonal). Удаленные лимфатические узлы оценивались на предмет метастатического поражения. **Результаты.** Низкий уровень экспрессии GATA3 связан с большей вероятностью развития лимфогенных метастазов, а высокий уровень с их отсутствием. Гетерогенная экспрессия изучаемого маркера ассоциирована с высокой вероятностью развития лимфогенного метастазирования, и как следствие, с неблагоприятным прогнозом. **Заключение.** В результате проведенного исследования обнаружена взаимосвязь экспрессии белка GATA3 с лимфогенным метастазированием у больных люминальным раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, транскрипционный фактор GATA3, лимфогенное метастазирование, прогноз, лекарственная устойчивость.

Рак молочной железы (РМЖ) устойчиво занимает первое место в структуре онкологической патологии у женщин в России. По данным на 2015 г.,

было зарегистрировано более 66,5 тыс. случаев впервые выявленного рака молочной железы, при этом средний возраст больных составлял 61,3 года.

✉ Вторушин Сергей Владимирович, wtorushin@rambler.ru

В структуре смертности женского населения рак молочной железы также находится на первом месте, составляя 16,7 % [1].

Актуальным является изучение маркеров клеточной дифференцировки, регуляторов пролиферации, а также молекул, участвующих в развитии механизмов лекарственной устойчивости при РМЖ. Одним из таких маркеров является GATA3 – транскрипционный фактор, который играет важную роль в дифференцировке и пролиферативной активности клеток рака молочной железы люминального типа, по сути, являясь опухолевым супрессором. По современным данным, позитивная экспрессия GATA3 чаще всего наблюдается при инвазивной карциноме неспецифического типа, включая трижды негативные опухоли, а также метапластический РМЖ [2, 3]. Кроме того, ряд исследователей полагают, что GATA3 можно использовать как диагностический маркер, который показал высокую специфичность при метастатическом РМЖ [4]. Также известно, что высокая экспрессия GATA3 ассоциирована с ER-положительными опухолями низкой степени злокачественности и сочетается с благоприятным прогнозом [5, 6]. R. Mehra et al. выявили, что низкий уровень экспрессии GATA3 наблюдался при опухолях с высокой степенью злокачественности, с наличием метастазов в лимфатических узлах, больших размерах, а также с отрицательным гормональным статусом. У таких пациенток наблюдалась низкая общая и безрецидивная выживаемость в сравнении с больными, у которых опухоль имела высокий уровень экспрессии GATA3 [7].

Следует отметить, что в ряде последних исследований была выявлена взаимосвязь GATA3 с транскрипцией semaphorin 3B – молекулы, осуществляющей супрессорное действие в нейронных опухолях. Так, потеря экспрессии SEMA3B приводила к инактивации GATA3 и способствовала более агрессивному течению рака молочной железы [8]. В литературе имеются данные о том, что снижение и полная потеря опухолью экспрессии GATA3 способствуют приобретению опухолевыми клетками более агрессивного фенотипа, активации механизмов эпителиально-мезенхимального перехода, а, следовательно, и более выраженному метастазированию [9]. При этом эффекты, оказываемые GATA3 в нормальных и опухолевых клетках, неоднозначны. Так, в неизмененных клетках GATA3 оказывает опухоль-супрессорное действие, а при раке молочной железы люминального типа GATA3 способствует прогрессированию процесса за счет нарушения сигнальной трансдукции гормонов и ростовых факторов [10]. Роль GATA3 в развитии механизмов лекарственной устойчивости изучена не до конца. Известно, что GATA3 участвует в регуляции экспрессии ER в раке молочной железы, что позволяет предположить, что гены, регулируемые GATA3,

имеют решающее значение для формирования гормон-реагирующего фенотипа опухоли, а это, в свою очередь, определяет характер ответа на антиэстрогеновую терапию [11]. Таким образом, изучение экспрессии GATA3 необходимо для понимания развития механизмов лекарственной устойчивости, разработки подходов для их преодоления и определения ответа на гормональную терапию.

Цель исследования – изучить экспрессионные характеристики транскрипционного фактора GATA3 у больных с люминальным типом рака молочной железы и оценить их взаимосвязь с параметрами лимфогенного метастазирования.

Материал и методы

В исследование были включены 64 больных инвазивным раком молочной железы стадии T1–4N1–3M0, получавших лечение в отделении общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. Средний возраст пациенток составил $54,0 \pm 9,9$ года. В 34,4 % случаев менструальная функция была сохранена, в 65,6 % наблюдалась менопауза. Неoadъювантное лечение не проводилось. Операция выполнялась в объеме радикальной мастэктомии или секторальной резекции молочной железы. После операции пациенткам назначалась гормонотерапия тамоксифеном или ингибиторами ароматазы.

Изучению подвергался биопсийный и операционный материал. Оценивались ткань первичного опухолевого узла и все удаленные лимфатические узлы. Фиксация и проводка материала осуществлялись по стандартной методике. В препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, в первичной опухоли устанавливался гистологический вариант рака молочной железы, согласно рекомендациям ВОЗ (2012). Все удаленные лимфатические узлы оценивались на предмет метастатического поражения. Иммуногистохимическое исследование проводилось по стандартной методике. Применялось поликлональное кроличье антитело фирмы «Flarebio» к GATA3. Рабочее разведение 1:200. Оценивались наличие экспрессии GATA3, интенсивность экспрессии (показатель экспрессии в баллах), определялся уровень опухолевых клеток с позитивной экспрессией маркера (на 1000 клеток в 10 полях зрения при $\times 400$). Дополнительно оценивался характер распределения экспрессии в опухолевой ткани. Равномерное распределение экспрессии GATA3 во всех опухолевых клетках, независимо от ее интенсивности, расценивали как гомогенную экспрессию маркера. Наличие участков с позитивной и негативной экспрессией, а также фокусов с различной степенью выраженности экспрессии рассматривали как гетерогенную экспрессию.

Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ Statistica 10. Применялся дисперсионный анализ и критерий χ^2 .

Таблица 1

Зависимость лимфогенного метастазирования от процента экспрессии GATA3 у больных люминальным раком молочной железы

Лимфогенная распространенность РМЖ	Экспрессия GATA3 в опухоли, % позитивных клеток
N0 (n=23)	99,9 ± 0,4
N+ (n=36)	92,4 ± 16,7
	F=4,6; p=0,03

Таблица 2

Зависимость лимфогенного метастазирования от характера экспрессии GATA3 у больных люминальным раком молочной железы

Лимфогенная распространенность РМЖ	Характер экспрессии Количество больных (абс. число, %)	
	гомогенная	гетерогенная
N0	23/50 (46 %)	0/9 (0 %)
N+	27/50 (54 %)	9/9 (100 %)
	$\chi^2=6,8$; p=0,009	

Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p<0,05$ и с тенденцией различий при $p<0,1$.

Результаты и обсуждение

Изучались экспрессионные характеристики транскрипционного фактора GATA3 в ткани первичного опухолевого узла. В результате проведенного исследования было выявлено, что позитивная экспрессия GATA3 обнаруживалась у 59 (92,2 %) пациенток. Средний уровень экспрессии транскрипционного фактора составил $95,3 \pm 13,4$ %. У 50 (84,7 %) пациенток отмечалась гомогенная экспрессия, у 9 (15,3 %) пациенток – гетерогенная. В 3 случаях (5,1 %) отмечалась слабая интенсивность экспрессии маркера, в 8 (13,5 %) – умеренно выраженная, у 48 (81,4 %) больных интенсивность экспрессии была выраженной.

При морфологическом исследовании удаленных лимфатических узлов метастатическое поражение было выявлено у 36 (61 %) больных, у 23 (39 %) пациенток метастазы отсутствовали. Исследование связи экспрессионных характеристик изучаемого маркера с частотой лимфогенного метастазирования показало, что метастатическое поражение лимфатических узлов сопряжено с процентом и характером экспрессии GATA3 в опухолевых клетках. При этом было выявлено, что низкий уровень экспрессии GATA3 в опухолевых клетках ассоциирован с наибольшим риском развития лимфогенных метастазов, а высокий уровень – с отсутствием лимфогенного метастазирования (табл. 1). Эти данные согласуются с результатами, полученными другими исследователями [2, 7].

В результате исследования обнаружено, что уровень экспрессии молекулярно-биологического маркера GATA3 является прогностически значимым фактором в оценке течения рака молочной железы. Впервые показано, что гетерогенный характер экспрессии маркера ассоциирован с высокой вероятностью развития лимфогенных метастазов и, как следствие, с неблагоприятным прогнозом течения заболевания (табл. 2). Частота лимфогенного метастазирования не зависела от интенсивности экспрессии указанного транскрипционного фактора в опухолевых клетках люминального рака молочной железы.

Заключение

В проведенном исследовании были изучены экспрессионные характеристики белка GATA3, являющегося продуктом гена-супрессора *GATA3*. Была обнаружена его взаимосвязь с таким вариантом опухолевой прогрессии, как лимфогенное метастазирование. В частности, уровень экспрессии и характер экспрессии транскрипционного фактора GATA3 были ассоциированы с наличием или отсутствием метастатического поражения в регионарных лимфатических узлах. Результаты проведенного исследования отчетливо демонстрируют прогностическую значимость белка GATA3 у больных люминальным раком молочной железы и могут быть использованы в качестве достоверных критериев для оценки прогноза заболевания после проведения морфологического и иммуногистохимического исследования.

Исследование выполнено в рамках гранта Президента РФ, грант № МД-9084.2016.7

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) М., 2017. 250.
2. Cimino-Mathews A., Subhawong A.P., Illei P.B., Sharma R., Halushka M.K., Vang R., Fetting J.H., Park B.H., Argani P. GATA3 expression in breast carcinoma: utility in triple-negative, sarcomatoid, and metastatic carcinomas. *Hum Pathol.* 2013 Jul; 44 (7): 1341–9. doi: 10.1016/j.humpath.2012.11.003.
3. Byrne D.J., Deb S., Takano E.A., Fox S.B. GATA3 expression in triple-negative breast cancers. *Histopathology.* 2017 Jul; 71 (1): 63–71. doi: 10.1111/his.13187.
4. Deftereos G., Sanguino Ramirez A.M., Silverman J.F., Krishnamurti U. GATA3 immunohistochemistry expression in histologic subtypes of primary breast carcinoma and metastatic breast carcinoma cytology. *Am J Surg Pathol.* 2015 Sep; 39 (9): 1282–9. doi: 10.1097/PAS.0000000000000505.
5. Gonzalez R.S., Wang J., Kraus T., Sullivan H., Adams A.L., Cohen C. GATA-3 expression in male and female breast cancers: comparison of clinicopathologic parameters and prognostic relevance. *Hum Pathol.* 2013 Jun; 44 (6): 1065–70. doi: 10.1016/j.humpath.2012.09.010.
6. Yoon N.K., Maresh E.L., Shen D., Elshimali Y., Apple S., Horvath S., Mah V., Bose S., Chia D., Chang H.R., Goodglick L. Higher levels of GATA3 predict better survival in women with breast cancer. *Hum Pathol.* 2010 Dec; 41 (12): 1794–801. doi: 10.1016/j.humpath.2010.06.010.
7. Mehra R., Varambally S., Ding L., Shen R., Sabel M.S., Ghosh D., Chinnaiyan A.M., Kleer C.G. Identification of GATA3 as a Breast Cancer Prognostic Marker by Global Gene Expression Meta-analysis. *Cancer Res.* 2005 Dec 15; 65 (24): 11259–64.
8. Shahi P., Wang C.Y., Chou J., Hagerling C., Gonzalez Velozo H., Ruderisch A., Yu Y., Lai M.D., Werb Z. GATA3 targets semaphorin 3B in mammary epithelial cells to suppress breast cancer progression and metastasis. *Oncogene.* 2017 Oct 5; 36 (40): 5567–75. doi: 10.1038/onc.2017.165.
9. Tkocz D., Crawford N.T., Buckley N.E., Berry F.B., Kennedy R.D., Gorski J.J., Harkin D.P., Mullan P.B. BRCA1 and GATA3 corepress FOXC1 to inhibit the pathogenesis of basal-like breast cancers. *Oncogene.* 2012 Aug 9; 31 (32): 3667–78. doi: 10.1038/onc.2011.531.
10. Cohen H., Ben-Hamo R., Gidoni M., Yitzhaki I., Kozol R., Zilberberg A., Efroni S. Shift in GATA3 functions, and GATA3 mutations, control progression and clinical presentation in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2014 Nov 20; 16 (6): 464. doi: 10.1186/s13058-014-0464-0.
11. Hoch R.V., Thompson D.A., Baker R.J., Weigel R.J. GATA-3 is expressed in association with estrogen receptor in breast cancer. *Int J Cancer.* 1999 Apr 20; 84 (2): 122–8.

Поступила 14.07.17
Принята в печать 4.09.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720.

Васильченко Дмитрий Владимирович, аспирант кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: vasilchenkodmitry1991@gmail.com. SPIN-код: 8250-2606.

Христенко Ксения Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: kyhristenko@mail.ru. SPIN-код: 2867-6441.

Крахмаль Надежда Валерьевна, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры патологической анатомии Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-код: 1543-6546.

Степанов Иван Вадимович, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: i_v_stepanov@mail.ru. SPIN-код: 5930-3160.

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-код: 1229-0323.

Слонимская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-код: 7763-6417.

Паталяк Станислав Викторович, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: patalyak@gmail.ru. SPIN-код: 8497-1750.

ASSOCIATION BETWEEN SPECIFIC FEATURES OF GATA3 TRANSCRIPTION FACTOR EXPRESSION AND LYMPH NODE METASTASIS IN LUMINAL BREAST CANCER

S.V. Vtorushin^{1,2}, D.V. Vasilchenko², K.Y. Khristenko^{1,2}, N.V. Krakhmal^{1,2},
I.V. Stepanov^{1,2}, M.V. Zavyalova^{1,2}, E.M. Slonimskaya^{1,2}, S.V. Patalyak^{1,2}

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

5, Kooperativny per., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: kychristenko@mail.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky tract, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: kychristenko@mail.ru²

Abstract

Currently, the study of the markers of cell differentiation, proliferative regulators, and molecules involved in the development of drug resistance mechanisms in breast cancer is extremely important. The transcription factor GATA3 plays an essential role in the differentiation and proliferative activity of luminal breast cancer cells, being a tumor suppressor. The GATA3 positive expression is most frequently observed in invasive **carcinoma of no special type**. High expression of GATA3 is associated with low-grade ER-positive cancer with a favorable prognosis. Low GATA3 expression is observed in patients with high-grade and hormone receptor-negative cancer. The study of GATA3 expression is necessary for understanding the development of drug resistance mechanisms and developing approaches to overcome them as well as for determining the response to hormone therapy. **Aim.** The present study was undertaken to study the expression characteristics of the transcription factor GATA3 in patients with luminal breast cancer and to evaluate their relationship with the parameters of lymphogenous metastasis. **Material and methods.** The study included 64 patients with stage T1–4N1–3M0 invasive breast cancer. The primary tumor tissue and all removed lymph nodes were morphologically examined. The diagnosis was established according to the WHO criteria (2012). **Results.** Low GATA3 expression was associated with a high risk of lymph node metastases, while high GATA3 expression was associated with the absence of lymph node metastases. Heterogeneous GATA3 expression was associated with high risk of lymph node metastasis, and as a consequence, with poor prognosis. **Conclusion.** The relationship between the expression of GATA3 protein and lymphogenic metastasis in patients with luminal breast cancer was found.

Key words: breast cancer, transcription factor GATA3, lymph node metastasis, prognosis, drug resistance.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow, 2017. 250. [in Russian]
2. Cimino-Mathews A., Subhawong A.P., Illei P.B., Sharma R., Halushka M.K., Vang R., Fetting J.H., Park B.H., Argani P. GATA3 expression in breast carcinoma: utility in triple-negative, sarcomatoid, and metastatic carcinomas. *Hum Pathol.* 2013 Jul; 44 (7): 1341–9. doi: 10.1016/j.humpath.2012.11.003.
3. Byrne D.J., Deb S., Takano E.A., Fox S.B. GATA3 expression in triple-negative breast cancers. *Histopathology.* 2017 Jul; 71 (1): 63–71. doi: 10.1111/his.13187.
4. Deftereos G., Sanguino Ramirez A.M., Silverman J.F., Krishnamurti U. GATA3 immunohistochemistry expression in histologic subtypes of primary breast carcinoma and metastatic breast carcinoma cytology. *Am J Surg Pathol.* 2015 Sep; 39 (9): 1282–9. doi: 10.1097/PAS.0000000000000505.
5. Gonzalez R.S., Wang J., Kraus T., Sullivan H., Adams A.L., Cohen C. GATA-3 expression in male and female breast cancers: comparison of clinicopathologic parameters and prognostic relevance. *Hum Pathol.* 2013 Jun; 44 (6): 1065–70. doi: 10.1016/j.humpath.2012.09.010.
6. Yoon N.K., Maresh E.L., Shen D., Elshimali Y., Apple S., Horvath S., Mah V., Bose S., Chia D., Chang H.R., Goodglick L. Higher levels

of GATA3 predict better survival in women with breast cancer. *Hum Pathol.* 2010 Dec; 41 (12): 1794–801. doi: 10.1016/j.humpath.2010.06.010.

7. Mehra R., Varambally S., Ding L., Shen R., Sabel M.S., Ghosh D., Chinnaiyan A.M., Kleer C.G. Identification of GATA3 as a Breast Cancer Prognostic Marker by Global Gene Expression Meta-analysis. *Cancer Res.* 2005 Dec 15; 65 (24): 11259–64.

8. Shahi P., Wang C.Y., Chou J., Hagerling C., Gonzalez Velozo H., Ruderisch A., Yu Y., Lai M.D., Werb Z. GATA3 targets semaphorin 3B in mammary epithelial cells to suppress breast cancer progression and metastasis. *Oncogene.* 2017 Oct 5; 36 (40): 5567–75. doi: 10.1038/onc.2017.165.

9. Tkocz D., Crawford N.T., Buckley N.E., Berry F.B., Kennedy R.D., Gorski J.J., Harkin D.P., Mullan P.B. BRCA1 and GATA3 corepress FOXO1 to inhibit the pathogenesis of basal-like breast cancers. *Oncogene.* 2012 Aug 9; 31 (32): 3667–78. doi: 10.1038/onc.2011.531.

10. Cohen H., Ben-Hamo R., Gidoni M., Yitzhaki I., Kozol R., Zilberberg A., Efroni S. Shift in GATA3 functions, and GATA3 mutations, control progression and clinical presentation in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2014 Nov 20; 16 (6): 464. doi: 10.1186/s13058-014-0464-0.

11. Hoch R.V., Thompson D.A., Baker R.J., Weigel R.J. GATA-3 is expressed in association with estrogen receptor in breast cancer. *Int J Cancer.* 1999 Apr 20; 84 (2): 122–8.

Received 14.07.17

Accepted 4.09.17

ABOUT THE AUTHORS

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor of Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University, Senior Researcher of Pathological Anatomy and Cytology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: vtorushin@rambler.ru. SPIN-code: 2442-4720.

Dmitriy V. Vasilchenko, MD, Postgraduate, Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: vasilchenkodmitry1991@gmail.com. SPIN-code: 8250-2606.

Kseniya Y. Khristenko, MD, PhD, Assistant professor of Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University; doctor of the Pathological Anatomy and Cytology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: kykhristenko@mail.ru. SPIN-code: 2867-6441.

Nadezhda V. Krakhmal, MD, PhD, Assistant professor of Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University; doctor of the Pathological Anatomy and Cytology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-code: 1543-6546.

Ivan V. Stepanov, MD, PhD, Assistant professor of Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University; doctor of the Pathological Anatomy and Cytology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: i_v_stepanov@mail.ru. SPIN-code: 5930-3160.

Marina V. Zavyalova, MD, DSc, Professor, Head of Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University, Leading Researcher of Pathological Anatomy and Cytology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-code: 1229-0323.

Elena M. Slonimskaya, MD, DSc, Professor of Oncology Department, Siberian State Medical University, Head of General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: slomyskaya@rambler.ru. SPIN-code: 7763-6417.

Stanislav V. Patalyak, MD, PhD, Assistant of Oncology Department, Siberian State Medical University, researcher of General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: patalyak@gmail.ru. SPIN-code: 8497-1750.

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-48-54

УДК: 618.1-006.6-036.22(571.16)

Для цитирования: *Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Пикалова Л.В., Кудяков Л.А.* Эпидемиологические аспекты основных локализаций гинекологического рака в Томской области. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (5): 48–54. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-48-54.

For citation: *Odintsova I.N., Pisareva L.F., Pikalova L.V., Kudyakov L.A.* Epidemiological aspects of gynecologic cancer in Tomsk region. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (5): 48–54. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-48-54.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСНОВНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО РАКА В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

И.Н. Одинцова¹, Л.Ф. Писарева², Л.В. Пикалова³, Л.А. Кудяков³

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия¹
634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: OdintsovaIN@oncology.tomsk.ru¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5²

ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск, Россия³

634009, г. Томск, пр. Ленина, 115³

Аннотация

Статья посвящена анализу эпидемиологической ситуации по таким локализациям, как рак шейки матки, рак тела матки, рак яичников, на территории Томской области. **Цель работы** – изучить эпидемиологическую ситуацию по гинекологическому раку (рак шейки матки, рак тела матки, рак яичников) в Томской области. **Материал и методы.** Проанализированы данные официальных отчетных форм, базы популяционного областного ракового регистра и территориального органа государственной статистики. Изучена ситуация с 2007 по 2015 г. **Результаты.** Гинекологический рак занимает одно из лидирующих мест в структуре онкопатологии женского населения области. По заболеваемости раком шейки матки Томская область занимает 4-е место среди территорий Сибирского федерального округа. В динамике наблюдается рост показателей заболеваемости раком шейки и тела матки. Ряд показателей, характеризующих онкологическую помощь при гинекологическом раке, хуже, чем в среднем по региону (ранняя диагностика тела матки и яичника, низкий уровень активной выявляемости рака шейки, тела матки и яичника, высокий показатель одногодичной летальности). Для улучшения специализированной помощи больным гинекологическим раком в онкологическом диспансере утвержден план мероприятий по реализации скрининга рака шейки матки в женской популяции области.

Ключевые слова: рак шейки матки, рак тела матки, рак яичников, эпидемиология, скрининг, Томская область.

Одна из основных целей «Концепции демографической политики России до 2025 года» – снижение смертности населения. Достичь ее можно путем сокращения заболеваемости болезнями системы кровообращения и злокачественными новообразованиями, которые занимают лидирующие позиции среди причин смерти в развитых странах мира и Российской Федерации на протяжении многих лет. Онкологические заболевания относят к болезням цивилизации. Научно-технический и промышленный прогресс, улучшив условия жизни и увеличив среднюю продолжительность жизни, отодвинул на второй план инфекционные и многие другие болезни, но, изменив среду обитания

и образ жизни человека, обусловил рост заболеваемости болезнями неинфекционной природы. В России наблюдается увеличение онкологической заболеваемости. В 2014 г. диагностировано 566 970 новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО), стандартизованный показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 235,2, прирост за 10-летний период – 8,4 %. Кумулятивный риск заболеть раком сегодня в нашей стране составляет 24,9 %, т.е. почти каждый 5-й россиянин в течение жизни заболевает ЗНО. В 2014 г. умерли от них 286 900 человек; показатель составил 114,6 на 100 000 населения, при его убыли за 10-летний период на 10,3 % [1]. В то же время

в ряде экономически развитых стран в последние годы наблюдается снижение заболеваемости и смертности от многих форм рака, что связано с активным использованием научно обоснованных мер профилактики. В настоящее время существует два способа надежной борьбы со злокачественными опухолями: профилактика и диагностика на ранних стадиях.

Для того чтобы успешно диагностировать и лечить ЗНО, необходимо знать особенности их распространения, в том числе в зависимости от пола, возраста и региона проживания. Проведенные ранее исследования на территории Сибири и Дальнего Востока показали наличие варибельности показателей заболеваемости ЗНО как в целом, так и отдельных локализаций в частности на различных территориях [2].

В течение последних десятилетий во всем мире отмечается тенденция роста заболеваемости злокачественными опухолями женской половой сферы. Актуальна эта проблема и для Сибирского федерального округа, и для Томской области. В условиях низкой рождаемости и достаточно высокого уровня общей смертности населения проблема предупреждения, ранней диагностики и эффективного лечения больных злокачественными новообразованиями женских половых органов приобретает особое значение.

Цель работы – изучить эпидемиологическую ситуацию по гинекологическому раку в Томской области.

Материал и методы

В проведенном исследовании проанализированы формы № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями», база данных популяционного ракового регистра Томской области и данные территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Томской области о численности и возрастном составе женского населения [3]. Анализ эпидемиологической ситуации осуществлялся по экстенсивным, интенсивным, стандартизованным показателям (СП), рассчитанным прямым (мировой стандарт) методом, определялся темп прироста показателей. Статистическая обработка материала проводилась с применением прикладных компьютерных программ. Ситуация изучалась за период с 2007 по 2015 г.

Результаты и обсуждение

Томская область входит в состав Сибирского федерального округа (СФО) и принадлежит к числу регионов, где в период с 01.01.2010 по 01.01.2015 отмечался естественный прирост населения: с 1040,2 тыс. до 1074,5 тыс. человек соответственно. При этом в городских поселениях наблюдался прирост (6,1 %), в сельской местности – устойчивая убыль (3,5 %). Большая часть населения проживает

в городской местности – 70,0 %, в том числе 54,6 % – в городском округе «город Томск».

В Томской области сохраняется характерное для населения России значительное превышение численности женщин над численностью мужчин. На 1000 мужчин приходилось 1129 женщин, в городских поселениях – 1150, в сельской местности – 1077. Преобладание численности женщин над численностью мужчин начинается с 35-летнего возраста. Знание возрастной структуры населения важно для анализа и прогноза онкологической ситуации, так как ЗНО наиболее часто диагностируются у лиц пожилого возраста. После 2010 г., когда в трудоспособный возраст стало вступать поколение граждан, родившихся в период низкой рождаемости 1990-х гг., наметилась тенденция количественного сокращения трудоспособного населения и его качественное ухудшение – старение. Если лиц трудоспособного возраста в 2000 г. было 58,7 % от общей численности женского населения, то на начало 2015 г. удельный вес этой возрастной группы составил 54,8 %. Снижение произошло на фоне роста доли лиц старше трудоспособного (на 34,2 %) и снижения лиц моложе трудоспособного (12,1 %) возрастов. Возрастной состав городского и сельского населения имеет отличия, в которых отражены особенности процесса урбанизации, а также различия в репродуктивном поведении и продолжительности жизни городских и сельских жителей. Среди горожанок выше доля лиц трудоспособного возраста (57,5 и 47,7 % соответственно) и ниже – моложе (15,5 и 19,7 %) и старше (27,1 и 33,6 %) трудоспособного возрастов.

На начало 2015 г. средний возраст жителей Томской области составил 39,8 года. Сельское население (41,1 года) старше городского (39,2 года). Женское население Томской области можно считать старым, так как каждая 9-я женщина находится в возрасте старше 65 лет. В сельской местности доля пожилых людей меньше, чем среди горожан (соответственно 13,7 % и 15,0 %).

В области отмечается рост ожидаемой продолжительности жизни женского населения, в 2014 г. она составила 76,5 года, увеличившись по сравнению с 2010 г. на 1,7 года. Горожане живут дольше сельчан: 77,5 и 74,0 года соответственно. По прогнозным оценкам, рост численности лиц старших возрастных групп будет продолжаться [3]. Старение населения, несомненно, влияет на рост заболеваемости злокачественными новообразованиями.

Томская область относится к числу территорий с высокими показателями заболеваемости злокачественными опухолями. За период с 2007 по 2015 г. 19804 женщинам впервые в жизни был установлен диагноз злокачественного новообразования. Практически у каждой пятой выявлен гинекологический рак: 1395 случаев рака шейки матки (РШМ), 1309 – рак тела матки (РТМ), 886 – рак яичника (РЯ),

Таблица 1

Повозрастная структура заболеваемости ЗНО женского населения Томской области, 2015 г.

Ранг	Возраст, годы		
	0–39	40–54	55 и старше
I	Рак шейки матки (34,1 %)	Рак молочной железы (35,9 %)	Рак молочной железы (18,0 %)
II	Рак молочной железы (16,5 %)	Рак шейки матки (14,6 %)	Рак кожи (15,6 %)
III	Гемобластозы (9,3 %)	Рак тела матки (7,8 %)	Рак ободочной кишки (8,0 %)
IV	Рак щитовидной железы (4,9 %)	Рак кожи (5,8 %)	Рак тела матки (7,8 %)
V	Рак тела матки (3,8 %)	Рак яичников (4,7 %)	Рак желудка (6,1 %)
VI	Рак кожи (3,3 %)	Рак щитовидной железы (3,8 %)	РШМ (3,7 %) – 9-е место РЯ (3,2 %) – 10-е место

65 – рак вульвы и 18 – рак влагалища. В 2015 г. в женской популяции области было впервые зарегистрировано 2537 случаев злокачественных опухолей, из них 492 – рак половых органов (на 29,8 % больше, чем в 2007 г.). В структуре онкопатологии гинекологические опухоли занимали второе место (19,4 %) после новообразований молочной железы (21,0 %). При этом доля РШМ составила 7,8 % (3-е место), РТМ – 7,5 % (4-е место), РЯ – 3,4 % (9-е место).

Существуют определенные закономерности возникновения ЗНО в разные возрастные периоды жизни женщины. У девочек чаще возникают опухоли, обусловленные нарушением внутриутробного развития, неправильной закладкой органов или сохранением эмбриональных тканей. У молодых женщин преимущественно обнаруживаются доброкачественные и злокачественные новообразования, связанные с детородными органами, а у женщин, находящихся в периоде перед и после менопаузы, чаще регистрируются злокачественные опухоли тела матки и яичников. В Томской области у заболевших в возрасте до 39 лет (0–39 лет) преобладают опухоли шейки матки (34,1 %) и молочной железы (16,5 %), рак яичника (3,8 %) располагается на 5-м месте. В возрастной структуре 40–54 года наибольший удельный вес имеют новообразования молочной железы (35,39 %); РШМ (14,6 %) и РТМ (7,8 %) занимают 2-е и 3-е места соответственно,

рак яичников (4,7 %) – на пятом месте. В структуре заболеваемости лиц пожилого возраста (55 лет и старше) наиболее часто развиваются рак молочной железы (18,0 %) и кожи (15,6 %), рак тела матки – на 4-м месте (7,8 %), новообразования шейки матки (3,7 %) и яичника (3,2 %) находятся на 9-м и 10-м местах соответственно (табл. 1).

Среди заболевших ЗНО доля лиц до 54 лет (0–54 года) составляет 24,8 %, а среди больных гинекологическим раком их 40,7 %. Наименьший средний возраст заболевших отмечается при раке шейки матки – 46,8 года (РФ, 2014 г. – 52,2 года), при раке яичника он составляет 56,9 года (РФ, 2014 г. – 58,7 года), при раке тела матки – 59,1 года (РФ, 2014 г. – 62,5 года), возраст больных гинекологическим раком в Томской области ниже, чем в среднем по стране.

Анализ повозрастной заболеваемости гинекологическим раком свидетельствует, что наиболее интенсивно растет заболеваемость раком шейки матки в возрастных группах до 45–49 лет. Рост заболеваемости раком эндометрия имеет место в интервале до 65–69 лет. Тенденция роста заболеваемости раком яичников не столь значима в молодом возрасте, пик показателей приходится на 55–59 лет (рис. 1).

Среди злокачественных новообразований женских половых органов наиболее высокие цифры относятся к раку шейки матки. Стандартизован-

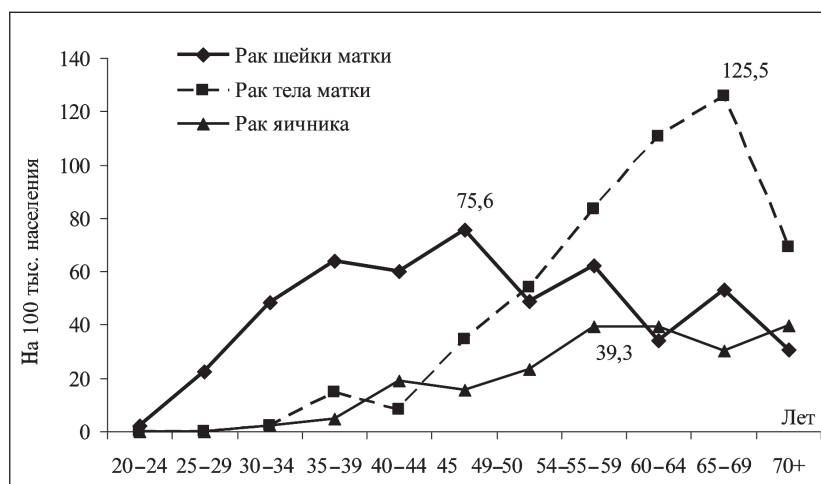


Рис. 1. Повозрастные показатели заболеваемости женского населения Томской области (2015 г.)

Таблица 2

Динамика стандартизованных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями основных локализаций женского населения Томской области (2007–2015 гг.)

Локализация	Прирост
Все ЗНО	8,4 %
Полость рта и глотки	115,0 %
Пищевод	69,6 %
Меланома	44,4 %
Ободочная кишка	43,8 %
Шейка матки	38,1 %
Мочевой пузырь	30,3 %
Молочная железа	21,1 %
Тело матки	23,4 %
Легкое	14,7 %
Яичники	–24,6 %
Желудок	–26,1 %

ный показатель в 2015 г. составил 25,9 на 100 тыс. женского населения, что выше среднерегионального показателя (СФО – 20,3). Среди 12 территорий, входящих в состав СФО, Томская область по уровню заболеваемости находилась на 4-м месте после Республики Тыва (35,6), Забайкальского края (35,5) и Республики Бурятия (30,0). Высока в области заболеваемость раком тела матки, показатель в 2015 г. (20,5 на 100 тыс. населения) был наибольшим среди территорий СФО (СФО – 17,2). Заболеваемость раком яичников составила 9,5 на 100 тыс. женского населения области, что ниже среднерегионального уровня (СФО – 12,0). За анализируемый период (2007–2015 гг.) отмечался рост показателей заболеваемости раком шейки и тела матки на 38,1 и 23,4 % соответственно, при раке яичников наблюдалось снижение заболеваемости на 24,6 % (табл. 2).

В структуре смертности от ЗНО женского населения Томской области гинекологический рак занимает одно из лидирующих мест с удельным весом в 14,9 %, из них рак шейки матки – 7,2 %, рак яичников – 3,8 %, рак тела матки – 2,8 %. Стандартизованные показатели при этих локализациях ниже среднерегиональных уровней.

На конец 2015 г. в Томском онкологическом диспансере состояли на учёте 22 377 пациентов со злокачественными новообразованиями (~2,1 % населения области), из них 3467 (15,5 %) с установленным диагнозом рака женских половых органов: 1454 (6,5 %) – рак шейки матки, 1464 (6,5 %) – рак тела матки и 549 (2,5 %) – рак яичников. Показатель распространенности гинекологического рака в области составил 608,6 на 100 тыс. женского населения.

Результаты лечения онкологических больных находятся в прямой зависимости от стадии заболевания. Распределение больных раком яичников по стадиям достоверно отличается от их распределения при РШМ и РТМ, характеризуясь значительно меньшей долей I–II стадий среди больных с впервые в жизни установленным диагнозом и преобладанием III–IV стадий заболевания. Ранняя диагностика РТМ и РЯ хуже, чем в среднем по региону (табл. 3).

О недостаточной эффективности организации онкологической помощи этим больным свидетельствует и низкий уровень активной диагностики: выявляемость больных раком шейки и тела матки, яичников на профилактических осмотрах в области составила 26,3; 15,7 и 12,3 % соответственно (СФО – 40,4; 20,1 и 14,3 % [4]). Поздняя диагностика обуславливает высокую смертность больных. Подтверждением этому является показатель летальности на первом году с момента установления диагноза. В 2015 г. в области данный показатель при раке шейки матки был равен 11,6 %, тела матки – 10,3 %, яичников – 26,1 %. На 100 вновь выявленных больных раком шейки матки приходится 12 умерших, при РТМ – 9, при раке яичника – 32.

Показатели 5-летней наблюдаемости контингента, по значению которых можно оценить эффективность проведённого лечения и диагностики, при раке женских половых органов хуже среднерегиональных показателей: при раке шейки матки он составляет 62,4 % (СФО – 64,8 % [4]), тела матки – 60,7 % (СФО – 60,7 % [4]), яичников – 56,1 % (СФО – 58,4 % [4]).

Таким образом, проблема гинекологического рака в Томской области является актуальной в связи с ростом заболеваемости, высоким показателем од-

Таблица 3

Показатели состояния онкологической помощи больным злокачественными новообразованиями

Показатель	Рак шейки матки, %		Рак тела матки, %		Рак яичников, %	
	Томская область	СФО	Томская область	СФО	Томская область	СФО
Выявлено на профосмотре	26,3	40,4	15,7	20,1	12,3	14,3
Больные имели I стадию	42,1	31,1	55,2	58,8	15,6	25,8
Больные имели II стадию	12,7	31,2	20,2	19,7	20,8	14,7
Больные имели III стадию	36,5	26,8	16,4	13,1	35,1	35,7
Больные имели IV стадию	7,6	8,6	5,5	5,5	26,0	20,6
Больные состояли на учете более 5 лет	62,4	64,8	60,7	60,0	56,1	58,4
1-летняя летальность	11,6	15,6	10,3	9,3	26,1	23,7

Таблица 4

Модель трехуровневой системы цитологической диагностики РШМ в Томской области. Участники. Маршрутизация

I уровень	Все медицинские учреждения, независимо от формы собственности и принадлежности, обслуживающие женское население Томской области, производящие забор биологического материала на цитологические/гистологические исследования, в т.ч. проводящие любые медицинские осмотры и (или) скрининг рака шейки матки. Первый этап цитологической диагностики: преаналитический долабораторный (забор материала, доставка). Третий этап диагностики: выдача результатов, маршрутизация (постановка на диспансерный учет, лечение предраковой патологии, направление на дообследование, направление к онкологу). Участники: амбулаторно-поликлиническое отделение ОГАУЗ ТООД, смотровые кабинеты, ФАПы, стационары, поликлиники, диагностические центры, женские консультации, роддома, кабинеты гинекологов лечебно-профилактических учреждений, частные медицинские организации.
II уровень	Медицинские организации, прошедшие аккредитацию в Референсном центре и включенные в список участников скрининга рака шейки матки Томской области распоряжением Департамента здравоохранения Томской области. Первый этап цитологической диагностики: первичный аналитический (окраска, просмотр препаратов с целью выявления патологии, направление на второй этап (специализированный) цитологической диагностики материала с патологией). Участники: Референсный центр, первичные цитологические лаборатории ПОО, КДЛ ЛПУ, патологоанатомические отделения Томской области, допущенные к участию в диагностике онкологических заболеваний.
III уровень	Специализированные медицинские учреждения, в составе которых имеются патологоанатомические отделения (ОГАУЗ ТООД, патологоанатомическое бюро, НИИ онкологии). Второй этап цитологической диагностики (специализированный): вторичный аналитический (просмотр стекломатериала с выявленной патологией с целью постановки окончательного диагноза, передача результатов на первый этап). Участники: референсный центр ОГАУЗ «ТООД», ОГБУЗ ПАБ, ФБГНУ «НИИ онкологии».

нолетней летальности и недостаточным объемом и качеством проводимых лечебно-профилактических противораковых мероприятий. Раннее выявление рака и предраковых заболеваний женских половых органов является ключевым фактором, способным повлиять на улучшение результатов лечения и показателей выживаемости больных. В связи с этим Департаментом здравоохранения Томской области и ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» в рамках исполнения распоряжения Департамента здравоохранения Томской области от 15.02.2016 № 123 «Об утверждении алгоритма оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями на территории Томской области» разработана концепция и утвержден план мероприятий по реализации скрининга рака шейки матки среди женской популяции Томской области. Для успешного внедрения скрининга рака шейки матки на территориальном уровне проведены следующие организационные мероприятия: на базе патологоанатомического отделения создан Референсный центр по морфологической диагностике онкологических заболеваний, формируется трёхуровневая система морфологической (гистологической, цитологической) диагностики онкологических заболеваний, одним из основных направлений которой является скрининг рака шейки матки (табл. 4).

Внедрены мероприятия, предусматривающие стандартизацию процесса скрининга рака шейки матки на всех уровнях, а именно: утверждены единые подходы и процедуры по забору материала с шейки матки, фиксации, окраске, просмотру микропрепаратов и их анализу, определена маршрутная схема и тактика медперсонала в зависимости от результатов диагностики. Для объективного

мониторинга и автоматизированного сопровождения скрининга на базе регионального сегмента популяционного ракового регистра разработан специальный модуль «Профилактика», в который заложены возможности автоматизированного формирования целевых групп скринируемых контингентов, контроль охвата скринингом, механизмы прослеживаемости женщин на этапах маршрутизации и анализ результатов скрининга в разрезе отдельных территорий и в целом по региону.

Заключение

Наблюдается «старение» женского населения Томской области за счет увеличения в повозрастной структуре доли лиц старше трудоспособного (на 34,2 %) и снижения доли лиц моложе трудоспособного возраста (на 12,5 %). Рак женских половых органов в структуре онкологической заболеваемости женского населения области занимает 2-е место (19,4 %) после рака молочной железы (21,0 %), при этом доля РШМ составляет 7,8 %, РТМ – 7,5 %, РЯ – 3,4 %. В возрастной группе 0–39 лет рак шейки матки занимает 1-е, в возрасте 50–54 года – 2-е место. Рак тела матки и яичников встречается в старших возрастных группах – 40–55 лет и старше. Пик заболеваемости раком шейки матки наблюдается в 45–49 лет, РЯ – в 55–59, РТМ – в 65–69 лет. По заболеваемости раком шейки матки Томская область занимает 4-е место среди территорий СФО. В 2015 г. показатель составил 25,9⁰/₁₀₀₀₀, что на 27,6 % выше, чем в СФО. В структуре смертности от злокачественных новообразований гинекологический рак составляет 14,9 % (РШМ – 7,2 %, РЯ – 3,8, РТМ – 2,8 %). Стандартизованные показатели при этих локализациях ниже среднерегиональных уровней. Ряд показателей,

характеризующих онкологическую помощь при гинекологическом раке, хуже, чем в среднем по региону (ранняя диагностика тела матки и яичника, низкий уровень активной выявляемости рака шейки, тела матки и яичника, высокий показатель

одногодичной летальности). Реализация мероприятий проекта по популяционному скринингу рака шейки матки позволит улучшить онкологическую помощь больным гинекологическим раком в Томской области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М., 2016. 250.
2. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Бояркина А.П. Злокачественные новообразования у населения Сибири и Дальнего Востока. Сибирский онкологический журнал. 2015; 1: 68–75.

3. Численность и половозрастной состав населения в Томской области: Стат.сб. Томск: Томскстат, 2015. 51.

4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015. М., 2016. 236.

Поступила 11.01.17

Принята в печать 14.06.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Одинцова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры гигиены, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: OdintsovaIN@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 4631-9100.

Писарева Любовь Филипповна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: PisarevaLF@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 3529-0202.

Пикалова Лидия Валентиновна, заместитель главного врача по организационно-методической работе, Томский областной онкологический диспансер (г. Томск, Россия). E-mail: l.v.pikalova@tomonco.ru.

Кудяков Лев Александрович, кандидат медицинских наук, главный врач Томского областного онкологического диспансера (г. Томск, Россия). E-mail: office@tomonco.ru.

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

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF GYNECOLOGIC CANCER IN TOMSK REGION

I.N. Odintsova¹, L.F. Pisareva², L.V. Pikalova³, L.A. Kudyakov³

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia¹

2, Moskovsky tract, 634050-Tomsk, Russia.

E-mail: OdintsovaIN@oncology.tomsk.ru¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia²

5, Kooperativny per., 634009-Tomsk, Russia²

Tomsk Regional Oncology Hospital, Tomsk, Russia³

115, Lenina prospect, 634009-Tomsk, Russia³

Abstract

The purpose of the study was to evaluate the epidemiological aspects of the three major gynecologic cancers (cervical, endometrial and ovarian cancers) in Tomsk region. **Material and methods.** The data collected by the population-based cancer registry and the territorial body of the Federal State Statistics were analyzed. The epidemiological situation in Tomsk region between 2007 and 2015 was studied. **Results.** Gynecologic cancer is one of the most common cancers affecting women in Tomsk region. Cervical cancer is the 4-th most frequent cancer in Siberian Federal District. The incidence of gynecologic cancer has been steadily rising over time. Early diagnosis of endometrial and ovarian cancers remains a significant clinical challenge. The one-year mortality rate is still high. We recognize that unlike cervical cancer, screening benefits have not been shown for endometrial and ovarian cancer. To improve the specialized care for gynecological cancer patients, the screening programs in the region were approved.

Key words: cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, epidemiology, screening, Tomsk region.

REFERENCES

1. *Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Moscow, 2015. 250. [in Russian]
2. *Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Boyarkina A.P.* Cancer incidence among population of Siberia and Russian Far East. *Siberian Journal of Oncology*. 2015; 1: 68–75. [in Russian]
3. *Number and sex-age composition of the population in the Tomsk region: Stat. Tomsk: Tomskstat 2015. 51.* [in Russian]
4. *Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V.* Status of oncological care for the population of Russia in 2015. Moscow, 2016. 236. [in Russian]

Received 11.01.17
Accepted 14.06.17

ABOUT THE AUTHORS

Irina N. Odintsova, MD, DSc, Associate Professor, Department of Hygiene, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: OdintsovaIN@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 4631-9100.

Ljubov F. Pisareva, MD, DSc, Professor, Principle Investigator, Epidemiology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: PisarevaLF@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 3529-0202.

Lidia V. Pikalova, Deputy Head of Tomsk Regional Oncology Hospital (Tomsk, Russia). E-mail: l.v.pikalova@tomonco.ru.

Lev A. Kudyakov, MD, PhD, Head of Tomsk Regional Oncology Hospital (Tomsk, Russia). E-mail: office@tomonco.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Черниковский И.Л., Алиев И.И., Смирнов А.А., Саванович Н.В., Гаврилюков А.В. Мобилизация селезеночного изгиба при резекциях прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (5): 55–62. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-55-62.

For citation: Chernikovskiy I.L., Aliev I.I., Smirnov A.A., Savanovich N.V., Gavrilukov A.V. Mobilization of splenic flexure during rectal resection. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (5): 55–62. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-55-62.

МОБИЛИЗАЦИЯ СЕЛЕЗЕНОЧНОГО ИЗГИБА ПРИ РЕЗЕКЦИЯХ ПРЯМОЙ КИШКИ

И.Л. Черниковский, И.И. Алиев, А.А. Смирнов, Н.В. Саванович,
А.В. Гаврилюков

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург, Россия
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68А. E-mail: odindra@mail.ru

Аннотация

Введение. Мобилизация селезеночного изгиба (МСИ) толстой кишки представляется достаточно сложным и длительным этапом лапароскопической операции, который сопряжен с возможными интра- и послеоперационными осложнениями. Дополнительные трудности возникают и по причине отсутствия общепринятой методики МСИ. Несмотря на достаточное количество публикаций по данной теме, вопрос о целесообразности рутинной МСИ при низких резекциях прямой кишки остается открытым.

Цель – представить стратегию МСИ, принятую в нашей клинике, а также результаты хирургического лечения пациентов, перенесших низкие резекции прямой кишки, которым выполнялась или не выполнялась МСИ. **Методы.** Было проведено 2 ретроспективных анализа оперативных вмешательств. В первом случае были проанализированы результаты всех лапароскопических операций с МСИ (n=120). Во втором случае был проведен сравнительный анализ результатов операций с МСИ, из них 32 низкие передние резекции прямой кишки (НПРПК) и 20 брюшно-анальных резекций (БАР), в сравнении с НПРПК без МСИ (n=94). **Результаты.** При проведении первого анализа пациенты были разделены на 4 группы, перенесшие следующие лапароскопические операции: левостороннюю гемиколэктомию, низкую переднюю резекцию прямой кишки, колпроктэктомию, брюшно-анальную резекцию прямой кишки. При анализе интра- и послеоперационных осложнений значимых различий между группами не выявлено. При сравнении между группами НПРПК с МСИ и брюшно-анальных резекций с МСИ против НПРПК без МСИ выявлено, что различия в продолжительности операции, кровопотере, длительности госпитализации, количестве удаленных лимфоузлов были статистически незначимы. Несостоятельность анастомоза выявлена в 2 (6,3 %) случаях при НПРПК с МСИ, в 8 (8,5 %) – без МСИ и в 1 (5 %) случае при брюшно-анальной резекции (p=0,17). **Выводы.** При использовании данной методики лапароскопической МСИ можно добиться оптимальных результатов проведения этого сложного этапа операции. Рутинная мобилизация селезеночного изгиба при низких передних резекциях прямой кишки не является обязательной, так как не приводит к снижению частоты несостоятельности анастомозов и осложнений. Показано рутинное выполнение мобилизации селезеночного изгиба при лапароскопической БАР.

Ключевые слова: колоректальный рак, лапароскопические операции, мобилизация селезеночного изгиба, сфинктерсохраняющие операции прямой кишки.

Следует ли рутинно выполнять мобилизацию селезеночного изгиба ободочной кишки при передних и низких передних резекциях прямой кишки? Этот вопрос остается до конца нерешенным. Некоторые авторы считают, что МСИ является необходимым условием для формирования хорошо кровоснабжаемого колоректального анастомоза без натяжения [1]. Тем не менее опубликованы исследования, указывающие на то, что МСИ не влияет на непосредственные и отдаленные ре-

зультаты операций при раке прямой кишки [2, 3]. Возможно, причиной разногласий является то, что мобилизация селезеночного изгиба представляется достаточно сложным и длительным этапом операции, сопряженным с возможными интра- и послеоперационными осложнениями (в первую очередь это ранение селезенки, повреждение хвоста поджелудочной железы, послеоперационный панкреатит). Кроме того, выполнение МСИ само по себе может привести к нарушению кровоснаб-

жения низводимого колотрансплантата. Известно, что данный этап хирургического вмешательства, как правило, требует расширения оперативного доступа (при лапаротомии) или постановки дополнительных рабочих портов и смены положения пациента на операционном столе. Сложности с МСИ возникают еще и по причине отсутствия общепринятой методики ее выполнения.

Селезеночный изгиб (СИ) ободочной кишки – сложная анатомическая область, а его мобилизация – один из наиболее трудных этапов операции в лапароскопической хирургии [4]. Во многом это обусловлено большой вариабельностью анатомии и локализации СИ вблизи жизненно важных анатомических структур. Селезеночный изгиб чаще всего располагается на уровне VIII–IX реберных хрящей (крайние уровни отклонений – ThXII–LIII). Спереди располагаются тело желудка, левая доля печени, передняя брюшная стенка; сзади – левая почка, левые ножки диафрагмы и хвост поджелудочной железы; сверху и слева – селезенка. Как правило, СИ расположен интраперитонеально. В 33 % случаев отмечается короткая брыжейка поперечно-ободочной кишки. Выделяют 4 связки, фиксирующие селезеночный изгиб: левая диафрагмально-ободочная, левая диафрагмально-толстокишечная, селезеночно-диафрагмальная, селезеночно-ободочная. Часто левая диафрагмально-ободочная и селезеночно-ободочная связки представляют собой одно целое. По данным авторов, лишь в 20 % случаев СИ является мобильным [5]. Существуют редкие варианты его расположения, значительно затрудняющие МСИ, например, в 0,03 % случаев изгиб расположен между селезенкой и диафрагмой [5]. В связи со сложностью и вариабельностью анатомии предпринимаются попытки предсказать наличие сложного для мобилизации селезеночного изгиба на дооперационном этапе. Так, в исследовании L. Meecham et al. показано, что по данным компьютерной томографии в 68 % случаев СИ располагается над воротами селезенки. «Удобное» его расположение под нижним полюсом селезенки встречается лишь в 5 % [6].

Помимо этого, селезеночный изгиб толстой кишки отличается большой вариабельностью сосудистой анатомии. В области СИ и нисходящей ободочной кишки находится зона слияния бассейнов верхней и нижней брыжеечных артерий. По сути, имеется 2 уровня анастомозирования указанных артериальных систем. Первый уровень – краевая артерия Драммонда, расположенная вдоль брыжеечного края нисходящей ободочной кишки. По данным R.M.S.V. Vadapalli et al. [7], последняя может отсутствовать у 4–20 % пациентов, и тогда принципиальное значение в сохранении кровоснабжения нисходящей ободочной кишки имеет дуга Риолана – анастомоз второго уровня, соединяющий левую ветвь средней ободочной артерии и левую

ободочную артерию. Дуга Риолана встречается в подавляющем большинстве (60–90 %) случаев [8]. Однако по некоторым данным [9], в 43 % сосудистый анастомоз не выражен или слабо выражен, что обуславливает наличие так называемой точки Гриффита – участка критического кровоснабжения в этой зоне. Кроме того, нередко случаи, когда имеется нетипичное расположение левой ободочной артерии, участвующей в формировании дуги Риолана, что может приводить к ее повреждению при выполнении МСИ. В 20 % левая ободочная артерия отсутствует, в 33 % средняя толстокишечная артерия является основным питающим стволом [8]. В указанных случаях при высоком лигировании нижней брыжеечной артерии может нарушиться кровоснабжение СИ. Учитывая сложность и вариабельность анатомии СИ, следует пошагово отрабатывать методику МСИ для минимизации интраоперационных осложнений и снижения риска нарушения кровоснабжения низводимого колотрансплантата.

С внедрением в хирургическую практику лапароскопических (ЛС) и роботических технологий появились исследования, целью которых явилось изучение преимуществ и недостатков мини-инвазивных методик МСИ по сравнению с лапаротомным доступом. В работе J. Okuda et al. [10] проведена сравнительная оценка лапароскопических и традиционных резекций ободочной кишки с МСИ. Авторами прослеживаются классические плюсы и минусы лапароскопии: при ЛС вмешательствах меньше кровопотеря ($p=0,011$) и продолжительность госпитализации ($p=0,001$), но выше продолжительность операции ($p=0,016$) – 230 против 165 мин. По данным M.R. Marsden et al. [11], применение МСИ было одинаково безопасно при лапароскопических и открытых резекциях прямой кишки, но при открытых вмешательствах она выполнялась чаще – в 68 % против 32 % ($p=0,001$). Это косвенно свидетельствует о том, что хирурги считают лапароскопическую МСИ технически сложной процедурой и, несмотря на преимущества ЛС доступа, стараются избежать ее выполнения. На наш взгляд, указанный хирургический этап требует четкой методологии и стандартизации по аналогии с лапароскопической тотальной мезоректумэктомией (ТМЕ), что позволит уверенно и быстро выполнять МСИ в необходимых случаях.

В литературе описаны 4 способа лапароскопической МСИ: медиальный, латеральный, передний и в положении пациента на правом боку. Сегодня существует лишь одно исследование, сравнивающее эти способы [12]. Принципиально они отличаются тем, с какой стороны осуществляется доступ в сальниковую сумку. При медиальном способе (рис. 1) мобилизация начинается с лигирования нижних брыжеечных артерии и вены, доступ в сальниковую сумку осуществляется с каудальной стороны. При данном способе отмечается хорошая

визуализация анатомических структур, способ удобен при высоком расположении селезеночного изгиба и у пациентов с избыточной массой тела [12]. При латеральном способе (рис. 2) в первую очередь осуществляется рассечение брюшины левого бокового канала, доступ в сальниковую сумку осуществляется с латеральной стороны. При переднем способе (рис. 3) доступ в сальниковую сумку осуществляется сверху, через желудочно-ободочную связку. Передний способ неудобен при висцеральном ожирении, спаечном процессе, облитерации сальниковой сум-

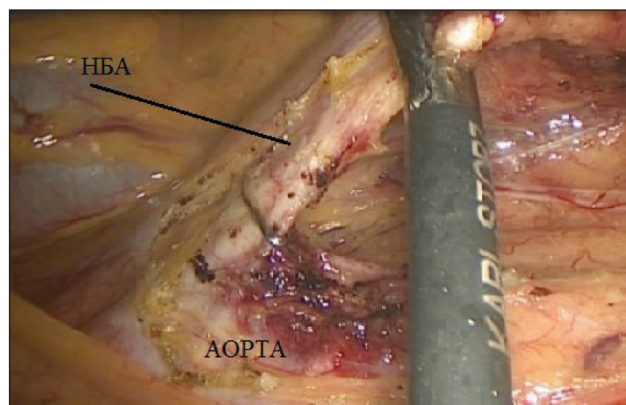


Рис. 1. Медиальный способ мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки

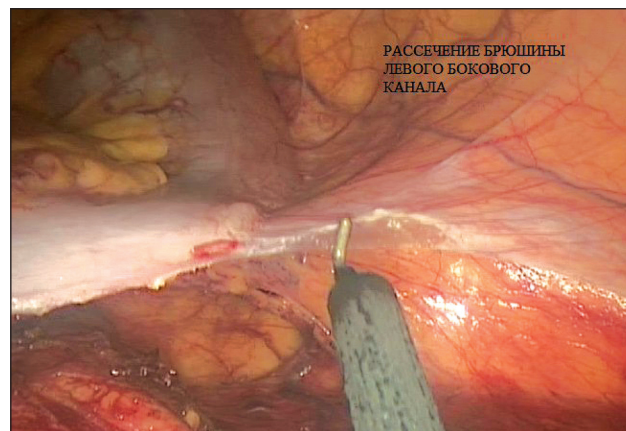


Рис. 2. Латеральный способ мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки

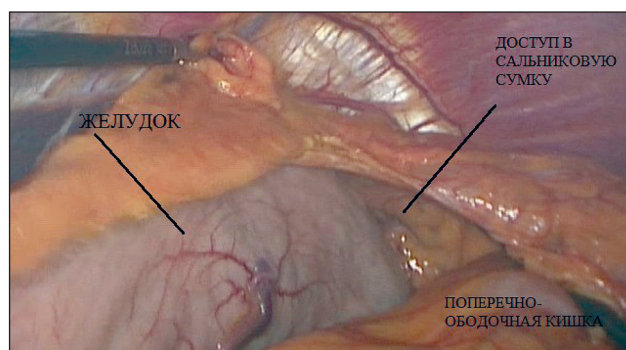


Рис. 3. Передний способ мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки

ки. По данным V. Benseler et al. [12], латеральный способ связан с большим числом интраоперационных осложнений, в первую очередь это повреждение селезенки – 17,7 % против 14,6 % – при медиальном и 10,6 % – при переднем ($p=0,037$). Способ МСИ в положении пациента на правом боку описан S. Gonsalves et al. [13] в небольшом исследовании, включающем 12 больных. Авторы сообщают об отсутствии интраоперационных осложнений, но данная методика требует специальной укладки пациента и операционного стола, позволяющего повернуть пациента практически вертикально.

В нашей клинике рутинно используется трехэтапная методика МСИ, предложенная проф. А. Parvaiz, однако не описанная в литературе [11]. Преимуществами данного способа являются:

- точная визуализация и полный контроль поджелудочной железы на всех этапах операции;
- контроль селезенки и области ее ворот;
- возможность выполнить удаление желудочно-сальниковой аркады при расширенной лимфодиссекции;
- малая продолжительность, в среднем – 15,5 (8–23) мин.

Считается, что МСИ является одним из самых трудных элементов лапароскопической колоректальной хирургии, сопоставимым по сложности с лапароскопической ТМЕ. Кривая обучения лапароскопической МСИ, с точки зрения ряда авторов, должна включать в себя не менее 50 самостоятельно выполненных хирургических процедур. Более того, есть мнение, что при низкой резекции прямой кишки следует начинать операцию с МСИ до перехода к ТМЕ, так как этот этап сложнее и требует большей концентрации хирурга [2, 11]. На наш взгляд, это спорное утверждение, поскольку не считаем необходимым рутинно выполнять МСИ при низких резекциях прямой кишки. Действительно, показания для МСИ не имеют однозначного решения. Некоторые авторы считают, что МСИ является необходимым условием для формирования хорошо кровоснабжаемого анастомоза без натяжения [1]. С другой стороны, существуют работы, указывающие на отсутствие различий в частоте интраоперационных осложнений, времени операции, кровопотере и несостоятельности колоректального анастомоза [3, 11] при выполнении МСИ и без. Ряд авторов указывают на то, что отказ от МСИ приводит к уменьшению длины удаляемого препарата толстой кишки и исследованию неадекватного количества лимфоузлов, что может привести к занижению стадии заболевания и отказу от проведения системной химиотерапии [14]. Однако в исследовании M. Katory et al. [2] при оценке отдаленных 6-летних результатов после передней резекции прямой кишки показано, что отказ от выполнения МСИ не влияет на онкологические результаты – не получено различий в количестве удаленных лимфоузлов ($p=0,212$) и в показателях

Таблица 1

Частота несостоятельности анастомоза при резекциях прямой кишки с МСИ и без применения этой методики, по данным литературы

Авторы, год публикации	ПРПК с МСИ	ПРПК без МСИ	p
Katory M. et al., 2008	3 (1,7 %)	2 (0,4 %)	NS
Marsden M.R. et al., 2011	3 (5 %)	1 (1 %)	NS
Brennan D.J. et al., 2007	3 (4 %)	1 (4 %)	NS
Cem Gezen et al., 2012	17 (19,8 %)	2 (5,6 %)	NS

выживаемости у больных, которые перенесли переднюю резекцию прямой кишки с МСИ и без нее. В работе также не выявлено различий в частоте несостоятельности анастомоза ($p=0,192$) [2]. Ряд других авторов также не находят разницы в частоте несостоятельности колоректального анастомоза при МСИ и без нее (табл. 1).

Цель – представить стратегию применения МСИ, принятую в нашей клинике и провести оценку ее эффективности у больных, перенесших низкие резекции прямой кишки.

Материал и методы

Нами было проведено 2 ретроспективных анализа оперативных вмешательств. В первом случае были проанализированы результаты всех ЛС операций с МСИ ($n=120$), выполненных в отделении колопроктологии ГБУЗ «СПб КНПЦ СВМП(о)» в 2015–2016 гг. по поводу колоректального рака. В результате было сформировано 4 группы больных (табл. 2). Чаще всего МСИ проводили при ЛС левосторонней гемиколэктомии. Средний индекс массы тела (ИМТ) не отличался, однако в группах прослеживаются некоторые различия в гендерном соотношении.

Во втором случае был проведен ретроспективный анализ оперативных вмешательств с МСИ – НПРПК ($n=32$) и брюшно-анальных резекций

($n=20$), а также НПРПК без МСИ ($n=94$), выполненных в 2015–2016 гг. Мужчин во всех группах оказалось достоверно больше: 22/10, 56/38 и 14/6 соответственно ($p<0,05$), но средний ИМТ не имел значимых различий (табл. 3).

В проведенном исследовании способ мобилизации селезеночного изгиба был условно разделен на 3 этапа и не имел различий при левосторонней гемиколэктомии и низкой резекции прямой кишки:

– медио-латеральная мобилизация: в латеральном направлении и краниально (максимально вверх) до нижнего края поджелудочной железы в эмбриональном слое вдоль фасции Герота с соблюдением техники СМЕ (полная мезоколэктомия) (рис. 4);

– латеральная мобилизация – рассечение брюшины левого бокового канала до уровня селезеночно-ободочной связки (рис. 5);

– установка дополнительного 5-мм троакара в правом подреберье и пересечение желудочно-ободочной связки в бессосудистой зоне, сразу каудальнее желудочно-сальниковых сосудов; пересечение брыжейки поперечно-ободочной кишки под визуальным контролем нижнего края поджелудочной железы; пересечение селезеночно-ободочной связки (рис. 6).

При выполнении низкой передней резекции прямой кишки во всех случаях выполняли первые

Таблица 2

Характеристика клинического материала (лапароскопические операции с МСИ)

Показатель	Левосторонняя гемиколэктомия	Объем выполненных операций		
		Низкая передняя резекция прямой кишки	Колпроктэктомия	Брюшно-анальная резекция прямой кишки
Число больных ($n=120$)	66 (55,0 %)	32 (26,7 %)	2 (1,7 %)	20 (16,7 %)
Соотношение мужчин/женщин	26:40	22:10	2:0	14:6
ИМТ, кг/м ²	29 (23–36)	27 (20–46)	26 (25–28)	27 (20–46)

Таблица 3

Характеристика клинического материала (лапароскопические низкие резекции прямой кишки)

Показатель	Объем выполненных операций		
	Низкая передняя резекция прямой кишки с МСИ ($n=32$)	Низкая передняя резекция прямой кишки без МСИ ($n=94$)	Брюшно-анальная резекция прямой кишки ($n=20$)
Соотношение мужчин/женщин	22:10	56:38	14:6
ИМТ, кг/м ²	27 (20–46)	31 (23–39)	27 (20–46)

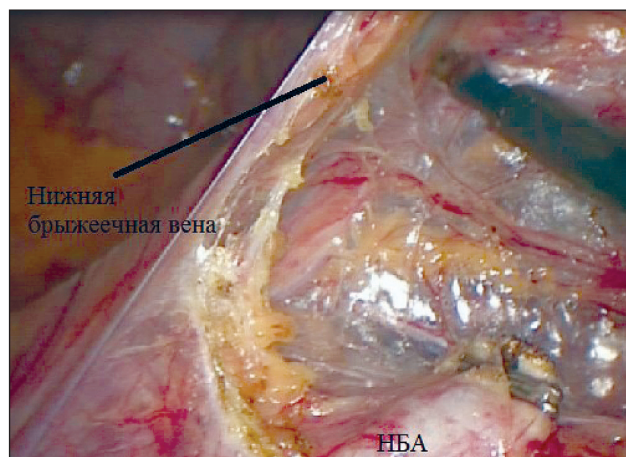


Рис. 4. Медιο-латеральная мобилизация при трехэтапной МСИ

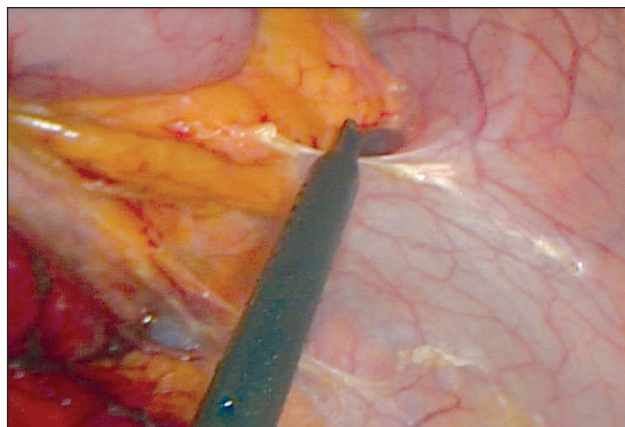


Рис. 5. Рассечение брюшины левого бокового канала до селезеночно-ободочной связки при трехэтапной мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки

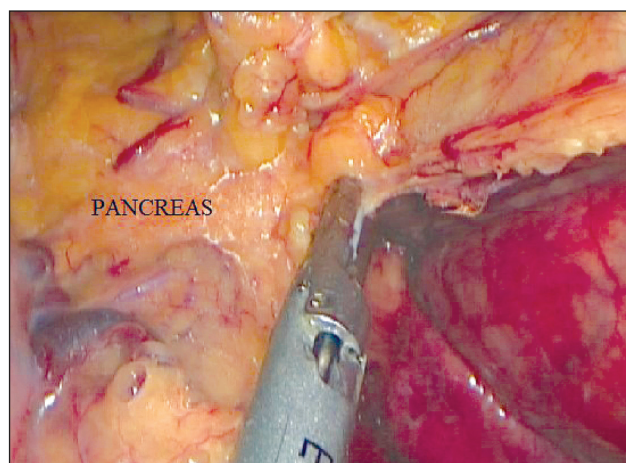


Рис. 6. Пересечение селезеночно-ободочной связки при трехэтапной мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки

два этапа мобилизации СИ, описанные выше. Интраоперационно убеждались в достаточной длине низводимой ободочной кишки. Если ее длина оказывалась недостаточной, приступали к 3-му этапу МСИ, который в ряде случаев выполняли после извлечения препарата через мини-лапаротомный доступ и фиксации головки циркулярного степлера.

Следует отметить, что при брюшно-анальной резекции мы во всех случаях выполняли мобилизацию селезеночного изгиба, так как наличие избытка низведенной кишки в малом тазу позволяет достичь более приемлемых функциональных результатов, особенно в отношении функции держания. Кроме того, в большинстве случаев препарат извлекался трансанально, и, если длины колотрансплантата не хватало, представлялось крайне нежелательным возвращать его в брюшную полость через анальный канал для продолжения мобилизации в связи с риском инфицирования. В тех ситуациях, когда большой сальник имел протяженные сращения с селезеночным изгибом и нисходящей ободочной кишкой, препятствуя увеличению длины низведенной кишки, мини-лапаротомия выполнялась в левом подреберье для экстракорпорального разделения спаек сальника с ободочной кишкой.

Результаты

При сравнении 4 групп лапароскопических операций с МСИ повреждение селезенки отмечено в одном случае при левосторонней гемиколэктомии (1,5 %, 1/66) и в одном – при низкой передней резекции прямой кишки (3 %, 1/32). В обоих наблюдениях кровотечение остановлено лапароскопически, в связи с чем удалось избежать конверсии доступа и спленэктомии. Несостоятельность анастомоза при НПРПК клинически выявлена в 2 (6 %) из 32 случаев (табл. 4). При низких передних резекциях прямой кишки МСИ выполнена у 32 больных, что составило 25 % от общего числа НПРПК (n=126).

При сравнительном анализе результатов низких резекций не выявлено статистической разницы в средней продолжительности операций – 188, 167 и 203 мин ($p>0,05$), объеме кровопотере – 175, 105 и 162 мл ($p>0,05$), длительности госпитализации – 10, 10,5 и 12 койко-дней ($p>0,05$) соответственно. При сравнении двух групп больных, перенесших МСИ, с группой пациентов, которые МСИ не подвергались, не выявлено значимых различий в отношении количества удаленных лимфоузлов (табл. 5). Интраоперационное повреждение селезенки отмечено в 1 (3 %) случае при НПРПК с МСИ. Несостоятельность анастомоза развилась у 2 (6,3 %) больных в группе с МСИ, у 8 (8,5 %) – без МСИ, у 1 (5 %) больного при брюшно-анальной резекции ($p=0,17$) (табл. 6).

Таким образом, МСИ не влияла на частоту как несостоятельности анастомоза, так и интра- и послеоперационных осложнений. Более того,

Таблица 4

Частота интра- и послеоперационных осложнений при лапароскопических операциях с МСИ

Вид осложнений	Левосторонняя гемиколэктомия	Объем выполненных операций		
		Низкая передняя резекция прямой кишки	Колпроктэктомия	Брюшно-анальная резекция прямой кишки
Повреждение селезенки	1 (1,5 %)	1 (3 %)	0	0
Повреждение хвоста поджелудочной железы	0	0	0	0

Таблица 5

Непосредственные результаты лапароскопических низких резекций прямой кишки

Показатель	Объем выполненных операций		
	Низкая передняя резекция прямой кишки с МСИ (n=32)	Низкая передняя резекция прямой кишки без МСИ (n=94)	Брюшно-анальная резекция прямой кишки (n=20)
Время операции, мин	188 (120–270)	167 (90–360)	203 (120–255)
Кровопотеря, мл	175 (50–200)	105 (50–300)	162 (25–200)
Длительность госпитализации, койко-день	10 (6–14)	10,5 (5–16)	12 (7–18)
Среднее количество удаленных лимфоузлов	13,7	12,6	13
CME grade 3	93,5 %	89 %	89 %

Таблица 6

Частота интра- и послеоперационных осложнений при лапароскопических низких резекциях прямой кишки

Вид осложнений	Объем выполненных операций		
	Низкая передняя резекция прямой кишки с МСИ (n=32)	Низкая передняя резекция прямой кишки без МСИ (n=94)	Брюшно-анальная резекция прямой кишки (n=20)
Повреждение селезенки	1 (3,1 %)	0	0
Повреждение хвоста поджелудочной железы	0	0	0
Послеоперационный панкреатит	1 (3,1 %)	0	1 (5,0 %)
Несостоятельность анастомоза	2 (6,3 %)	8 (8,5 %)	1 (5,0 %)

отмечена тенденция к более часто возникающей несостоятельности колоректального анастомоза при выполнении МСИ. Выполнение МСИ по описанному способу статистически не влияло на продолжительность хирургического вмешательства.

Заключение

Мобилизацию селезеночного изгиба толстой кишки оптимально выполнять лапароскопическим

доступом, используя стандартную последовательность этапов и контролируя основные анатомические структуры. Нет необходимости в рутинной мобилизации селезеночного изгиба при резекции прямой кишки, поскольку это не приводит к снижению частоты несостоятельности анастомоза и улучшению онкологических показателей операции. Показано рутинное выполнение мобилизации селезеночного изгиба при лапароскопической БАР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Finan P.J. Why I (nearly) always mobilise the splenic flexure in rectal cancer surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008; 90 (8): 641–642.
2. Katory M., Tang C.L., Koh W.L., Fook-Chong S.M.C., Loi T.T., Ooi B.S., Eu K. W. A 6-year review of surgical morbidity and oncologic outcome after high anterior resection for colorectal malignancy without splenic flexure mobilisation. *Colorectal Dis.* 2008; 10: 165–9.
3. Brennan D.J., Moynagh M., Brannigan A.E., Gleeson F., Rowland M., O'Connell P.R. Routine mobilization of the splenic flexure is not necessary during anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007; 30: 302–7.
4. Jamali F.R., Soweid A.M., Dimassi H., Bailey C., Leroy J., Marescaux J. Evaluating the Degree of Difficulty of Laparoscopic Colorectal Surgery. *Arch Surg.* 2008; 143 (8): 762–767. doi: 10.1001/archsurg.143.8.762.

5. Tubbs R.S., Loukas M., Shoja M.M. *Bergman's Comprehensive Encyclopedia of Human Anatomic Variation.* John Wiley & Sons. 2016. 1309.
6. Meecham L., Brookes A., Macano C., Stone T., Cheetham M. Anatomical siting of the splenic flexure using computed tomography. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017 Mar; 99 (3): 207–209. doi: 10.1308/rcsann.2016.0298.
7. Vadapalli R.M.S.V., Roychowdhury A., Vadapalli A.S., Kaila P., Pottala K. The Meandering Mesenteric Artery: Imaging anatomy, Surgical Radiological Pearls Revisited. *ECR 2014.* 2013; 0587. doi: 10.1594/ecr2014/C-0587
8. Martino De R.R. *Mesenteric Vascular Disease.* Ed. Gustavo S. Springer, 2016. 18.
9. Meyers M.A. Griffiths' point: critical anastomosis at the splenic flexure. Significance in ischemia of the colon. *Am J Roentgenol.* 1976 Jan; 126 (1): 77–94.

10. Okuda J., Yamamoto M., Tanaka K., Masubuchi S., Uchiyama K. Laparoscopic resection of transverse colon cancer at splenic flexure: technical aspects and results. *Updates Surg.* 2016 Mar; 68 (1): 71–5. doi: 10.1007/s13304-016-0352-5.
11. Marsden M.R., Conti J.A., Zeidan S., Flashman K.G., Khan J.S., O'Leary D.P., Parvaiz A. The selective use of splenic flexure mobilization is safe in both laparoscopic and open anterior resections. *Colorectal Dis.* 2012 Oct; 14 (10): 1255–61. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02927.x.
12. Benseler V., Hornung M., Iesalnieks I., von Breitenbuch P., Glockzin G., Schlitt H.J., Agha A. Different approaches for complete mobilization of the splenic flexure during laparoscopic rectal cancer resection. *Int J Colorectal Dis.* 2012 Nov; 27 (11): 1521–9. doi: 10.1007/s00384-012-1495-6.
13. Gonsalves S., Brayshaw L., Maslekar S., Hance J., Sagar P., Misukovic D. A new technique of extreme lateral positioning for laparoscopic splenic flexure mobilization. *Colorectal Dis.* 2015 May; 17 (5): 126–8. doi: 10.1111/codi.12942.
14. Половинкин В.В., Прынь П.С., Cancaй В.В. Мобилизация селезеночного изгиба при передних резекциях прямой кишки по поводу рака: безопасность и онкологическая обоснованность. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2016; (4): 134–141.
15. Pisani Ceretti A., Maroni N., Sacchi M., Bona S., Angiolini M.R., Bianchi P., Opocher E., Montorsi M. Laparoscopic colonic resection for splenic flexure cancer: our experience. *BMC Gastroenterol.* 2015 Jul 7; 15: 76. doi: 10.1186/s12876-015-0301-7.

Поступила 7.08.17
Принята в печать 4.10.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Черниковский Илья Леонидович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением колопроктологии, Санкт-Петербургский научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: odindra@mail.ru. SPIN-код: 5305-7433.

Алиев Икрам Исмаилович, кандидат медицинских наук, врач-онколог, Санкт-Петербургский научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: doctoralaliyev@mail.ru.

Смирнов Алексей Алексеевич, врач-онколог, Санкт-Петербургский научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: a.smirnov@oncocentre.ru. SPIN-код: 3279-8917.

Саванович Нина Викторовна, врач-онколог, Санкт-Петербургский научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5748-8232.

Гаврилюков Артем Викторович, врач-онколог, Санкт-Петербургский научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: themack@yandex.ru. SPIN-код: 4269-7597.

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

MOBILIZATION OF SPLENIC FLEXURE DURING RECTAL RESECTION

I.L. Chernikovsky, I.I. Aliev, A.A. Smirnov, N.V. Savanovich, A.V. Gavrilyukov

Saint-Petersburg Research and Practical Center for Cancer Care, Saint-Petersburg, Russia
68A, Leningradskaja Str., Pesochny village, 197758-Saint-Petersburg, Russia. E-mail: odindra@mail.ru

Abstract

Background. Splenic flexure mobilization (SFM) is a difficult step within both conventional and laparoscopic procedures, often associated with intra- and postoperative morbidity. Additional difficulties occur because of the lack of generally accepted methods for performing SFM. Despite many reports, the routine SFM during low rectal resections remains controversial. **Aim.** This paper presents the strategy for SFM used in our clinic, as well as the surgical treatment outcomes in patients who underwent low rectal resections with or without SFM. **Methods.** Two retrospective analyses of the surgical procedures were made. In the first case, the results of all LS operations with SFM (n=120) were analyzed. In the second case, a retrospective analysis of the LS rectal resections was carried out (low anterior resection (LAR) with the SFM (n=32), pull-through rectal resection with the SFM (n=20) and LAR without SFM (n=94)). **Results.** In the first analysis, patients were divided into 4 groups: LS-left colectomy, LS-low anterior rectal resection, LS-colproctectomy, and LS-pull-through rectal resection. There was no significant difference between the groups in terms of intra- and postoperative complications. In the second analysis, the differences in the operation time, blood loss and hospital stay between low rectal resections were not statistically significant. Anastomotic leakage was detected in 2 patients in the LAR with SFM group, in 8 patients (8.5 %, 8/94) in LAR without SFM group, and in 1 patient in pull-through rectal resection group (5 %, 1/20), p=0.17. **Conclusions.** Using the laparoscopic approach to SFM, optimal surgical outcomes can be achieved. Routine SFM during low anterior rectal resection is not necessary, because it does not lead to decreased incidence of anastomotic leakage and complications. Routine SFM during pull-through rectal resection is necessary.

Key words: colorectal cancer, laparoscopic surgery, splenic flexure mobilization, sphincter-preserving surgery.

REFERENCES

1. Finan P.J. Why I (nearly) always mobilise the splenic flexure in rectal cancer surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008; 90 (8): 641–642.
2. Katory M., Tang C.L., Koh W.L., Fook-Chong S.M.C., Loi T.T., Ooi B.S., Eu K. W. A 6-year review of surgical morbidity and oncologic outcome after high anterior resection for colorectal malignancy without splenic flexure mobilisation. *Colorectal Dis.* 2008; 10: 165–9.
3. Brennan D.J., Moynagh M., Brannigan A.E., Gleeson F., Rowland M., O'Connell P.R. Routine mobilization of the splenic flexure is not necessary during anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007; 30: 302–7.
4. Jamali F.R., Soweid A.M., Dimassi H., Bailey C., Leroy J., Marescaux J. Evaluating the Degree of Difficulty of Laparoscopic Colorectal Surgery. *Arch Surg.* 2008; 143 (8): 762–767. doi: 10.1001/archsurg.143.8.762.
5. Tubbs R.S., Loukas M., Shoja M.M. *Bergman's Comprehensive Encyclopedia of Human Anatomic Variation.* John Wiley & Sons. 2016. 1309.
6. Meecham L., Brookes A., Macano C., Stone T., Cheetham M. Anatomical siting of the splenic flexure using computed tomography. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017 Mar; 99 (3): 207–209. doi: 10.1308/rcsann.2016.0298.
7. Vadapalli R.M.S.V., Roychowdhury A., Vadapalli A.S., Kaila P., Pottala K. The Meandering Mesenteric Artery: Imaging anatomy, Surgical Radiological Pearls Revisited. *ECR 2014.* 2013; 0587. doi: 10.1594/ecr2014/C-0587
8. Martino De R.R. *Mesenteric Vascular Disease.* Ed. Gustavo S. Springer, 2016. 18.
9. Meyers M.A. Griffiths' point: critical anastomosis at the splenic flexure. Significance in ischemia of the colon. *Am J Roentgenol.* 1976 Jan; 126 (1): 77–94.
10. Okuda J., Yamamoto M., Tanaka K., Masubuchi S., Uchiyama K. Laparoscopic resection of transverse colon cancer at splenic flexure: technical aspects and results. *Updates Surg.* 2016 Mar; 68 (1): 71–5. doi: 10.1007/s13304-016-0352-5.
11. Marsden M.R., Conti J.A., Zeidan S., Flashman K.G., Khan J.S., O'Leary D.P., Parvaiz A. The selective use of splenic flexure mobilization is safe in both laparoscopic and open anterior resections. *Colorectal Dis.* 2012 Oct; 14 (10): 1255–61. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02927.x.
12. Benseler V., Hornung M., Iesalnieks I., von Breitenbuch P., Glockzin G., Schlitt H.J., Agha A. Different approaches for complete mobilization of the splenic flexure during laparoscopic rectal cancer resection. *Int J Colorectal Dis.* 2012 Nov; 27 (11): 1521–9. doi: 10.1007/s00384-012-1495-6.
13. Gonsalves S., Brayshaw I., Maslekar S., Hance J., Sagar P., Mis-kovic D. A new technique of extreme lateral positioning for laparoscopic splenic flexure mobilization. *Colorectal Dis.* 2015 May; 17 (5): 126–8. doi: 10.1111/codi.12942.
14. Polovinkin V.V., Pryn P.S., Sapsai V.V. Splenic flexure mobilization during anterior resections for rectal cancer: Safety and oncological outcomes. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2016; (4): 134–141. [in Russian]
15. Pisani Ceretti A., Maroni N., Sacchi M., Bona S., Angiolini M.R., Bianchi P., Opocher E., Montorsi M. Laparoscopic colonic resection for splenic flexure cancer: our experience. *BMC Gastroenterol.* 2015 Jul 7; 15: 76. doi: 10.1186/s12876-015-0301-7.

Received 7.08.17

Accepted 4.10.17

ABOUT THE AUTHORS

Ilya L. Chernikovsky, MD, PhD, Head of Coloproctology Department, Saint-Petersburg Research and Practical Center for Cancer Care (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: odindra@mail.ru. SPIN-code: 5305-7433.

Ikram I. Aliev, MD, PhD, Physician, Saint-Petersburg Research and Practical Center for Cancer Care (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: doctoraliev@mail.ru.

Alexey A. Smirnov, MD, Physician, Saint-Petersburg Research and Practical Center for Cancer Care (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: a.smirnov@oncocentre.ru. SPIN-code: 3279-8917.

Nuna V. Savanovich, MD, Physician, Saint-Petersburg Research and Practical Center for Cancer Care (Saint-Petersburg, Russia). SPIN-code: 5748-8232.

Artem V. Gavrilukov, MD, Physician, Saint-Petersburg Research and Practical Center for Cancer Care (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: themack@yandex.ru. SPIN-code: 4269-7597.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Гулидов И.А., Гордон К.Б., Гоголин Д.В., Мардынский Ю.С., Лепилина О.Г., Неледов Д.В., Галкин В.Н., Каприн А.Д. Повторное облучение интракраниальных опухолей активным сканирующим пучком протонов. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (5): 63–70. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-63-70.

For citation: Gulidov I.A., Gordon K.B., Gogolin D.V., Mardynsky Yu.S., Lepilina O.G., Neledov D.V., Galkin V.N., Kaprin A.D. Re-irradiation of intracranial tumors with active beam scanning protons. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (5): 63–70. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-63-70.

ПОВТОРНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ АКТИВНЫМ СКАНИРУЮЩИМ ПУЧКОМ ПРОТОНОВ

**И.А. Гулидов, К.Б. Гордон, Д.В. Гоголин, Ю.С. Мардынский, О.Г. Лепилина,
Д.В. Неледов, В.Н. Галкин, А.Д. Каприн**

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Обнинск, Россия
249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru

Аннотация

Современные технические достижения лучевой терапии в частности, протонная терапия активным сканирующим пучком и визуальным сопровождением лечения, способствуют возрождению интереса к повторным курсам облучения опухолей центральной нервной системы. Традиционно данная опция лечения при рецидивах интракраниальных новообразований хотя и является эффективной, но специалисты достаточно редко ее используют ввиду опасения тяжелых постлучевых неврологических осложнений. Есть лишь отдельные статьи с небольшим числом наблюдений, посвященные данной теме. **Описание клинического случая.** Приводим собственные наблюдения – 3 клинических случая повторного облучения интракраниальных опухолей с использованием активного сканирующего пучка протонов. В первом случае представлен опыт лечения больной глиомой высокой степени злокачественности, облученной повторно пучком протонов через 1,5 года после предшествующего конвенционального облучения. Была достигнута значительная регрессия опухоли, подтвержденная данными ПЭТ-КТ, в течение 18 мес. Во втором случае описано повторное протонное облучение пациентки с рецидивирующей эстезионейробластомой основания черепа, наблюдаемой нами в течение полутора лет без признаков рецидива и поздней токсичности. Третий случай является уникальным, так как пациентке с рецидивирующей гемангиоперицитомой орбиты был проведен четвертый курс облучения на одну зону. У больной также достигнута значительная регрессия без признаков осложнений облучения в течение 12 мес. **Заключение.** Использование современных технических достижений протонной терапии позволяет проводить повторное облучение опухолей центральной нервной системы в эффективных суммарных очаговых дозах, с возможностью значительно снизить лучевую нагрузку на окружающие нормальные структуры. Выполнение ПЭТ-КТ для оконтуривания мишени позволяет уточнить локализацию и объем метаболически активной ткани опухоли. Следование принципу ALARA позволяет минимизировать токсичность лечения.

Ключевые слова: протонная терапия, повторное облучение, интракраниальные опухоли, ПЭТ-КТ.

Одной из наиболее сложных проблем современной лучевой терапии является проведение повторного облучения интракраниальных опухолей. Радиотерапевты крайне осторожно подходят к данному вопросу, чаще всего предпочитая отказываться в лечении этой категории пациентов. В первую очередь это связано с высокими ожидаемыми рисками развития ранних и поздних постлучевых осложнений, преимущественно радионекроза, а также очагового неврологического дефицита [1].

К сожалению, большинство таких больных – это пациенты с глиомами высокой степени злокачественности, и на момент развития рецидива опухоли у них, как правило, являются нерезектабельными, а системная терапия уже не проводится ввиду развития гематологической токсичности III–IV степени после первичных курсов химиотерапии или развития резистентности опухоли к ней [1]. Именно поэтому локальное неинвазивное лечение, которым является лучевая терапия, пред-

ставляется крайне интересным и перспективным методом воздействия в этой ситуации. Повторная радиотерапия является весьма эффективным способом лечения, особенно при опухолях глиального происхождения (уровень доказательности 2B) [2]. По данным литературы, выживаемость пациентов с глиомами высокой степени злокачественности после проведения повторного облучения может достигать в среднем 12–13 мес, и даже до 20–24 мес при радиохирургическом лечении очагов небольшого объема (до 10 см³) [3–5].

Лечение же рецидивов опухолей большого объема представляется весьма затруднительным. Показано, что относительно безопасная кумулятивная доза за два курса лечения может составлять до 100 Гр, или 40–50 Гр при проведении повторного курса [6]. Однако риски радионекроза при этом остаются достаточно высокими. Одним из наиболее сложных вопросов в этой связи является также срок проведения повторной радиотерапии. В случае небольших рецидивов это время практически не лимитировано. Но при облучении опухолей большого объема (более 50 см³) риски токсичности резко возрастают. Принято считать, что за 1 год после стандартного фотонного облучения в дозе 60 Гр восстанавливается около 50 % толерантности нервной ткани [7]. Вследствие этого минимальным сроком для повторного облучения считают не менее 6–8 мес [8]. Мы в своей клинической практике используем более консервативный подход и минимальным сроком для проведения протонной терапии считаем 1 год с момента предшествующего облучения.

Отдельного внимания заслуживает вопрос оценки состояния местных тканей в области предшествующего облучения. Для диагностики традиционно используют магнитно-резонансную томографию с контрастным усилением. Однако в последнее время все больше внимания уделяется достижениям молекулярной диагностики, таким методам как мр-спектроскопия, диффузионные и перфузионные изображения. Наибольшей достоверностью в дифференциальной диагностике рецидивов и продолженного роста интракраниальных опухолей обладает позитронно-эмиссионная томография с аминокислотами (метионин и тирозин). Этот метод позволяет с наибольшей точностью произвести оценку локального статуса, выявить истинную распространенность опухоли и область наибольшего интереса (BTV-биологический объем опухоли). Именно поэтому перед повторным курсом облучения мы рекомендуем всем пациентам с глиальными опухолями выполнить ПЭТ исследование.

Современное развитие техники для проведения лучевой терапии позволило возродить интерес к повторным курсам облучения как в целом, так и интракраниальных опухолей в частности. Наибольший интерес представляет в этой связи протонная терапия. Известно, что при облучении

протонами риск токсичности резко снижается за счет уменьшения объема паразитной дозы, приходящейся на окружающие мишень (опухоль) ткани. Согласно имеющимся литературным данным, риск развития радионекроза не превышает 7–10 % [9], поэтому логичным представляется использование протонного пучка именно в подобных ситуациях.

При дозиметрическом планировании протонной терапии для расчета нагрузок на критические структуры нами используется принцип ALARA, то есть максимально достижимая в конкретной клинической ситуации минимизация облучения органов риска [10]. Данный принцип был выбран исходя из крайней неопределенности реальной толерантности структур головного мозга после первичного курса стандартной фотонной лучевой терапии. В контексте вышесказанного приводим клинические наблюдения случаев повторного облучения интракраниальных опухолей с использованием активного сканирующего пучка протонов и визуального контроля облучения.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Г., 1964 г.р., находилась на лечении в клинике МРНЦ им. Цыба в январе–феврале 2016 г. с диагнозом: Глиома (WHO grade 3–4) левой височно-теменной области. Лучевая терапия в январе 2014 г., СОД 55,0 Гр. Рецидив в 2015 г. Химиотерапия. Гематологическая токсичность IV ст.

С учетом диффузного характера опухоли (рис. 1), наличия осложнений химиотерапии пациентке было проведено повторное лучевое лечение: протонная терапия, в конвенциональном режиме, РОД 2 Гр-экв., СОД 50 Гр-экв., к мишени объемом ($V_{\text{прт}}$) 88 см³ (рис. 2).

Для планирования лечения данной пациентки была выполнена ПЭТ-КТ с метионином, которая выявила диффузный продолженный рост глиальной опухоли левой височно-теменной области, размерами 70×46×64 мм с индексом накопления 3,39 (рис. 3). Данные ПЭТ были совмещены со стандартной МРТ, и по результатам ко-регистрации обоих исследований выполнено оконтуривание мишени.

В январе–марте 2016 г. больной был проведен курс протонной терапии, в режиме традиционного фракционирования. С учетом того, что это была одна из наших первых пациенток, был выбран консервативный вариант режима лечения и суммарной дозы. На фоне проведения протонной терапии каких-либо непосредственных реакций не наблюдалось, после облучения в месте входа полей отмечена эритема I–II ст. Также было проведено 6 циклов адъювантной таргетной терапии (бевацизумаб). В течение 18 мес после облучения была зарегистрирована постепенная значительная регрессия опухоли – на 80–85 % от первоначального объема (рис. 4). При контрольной МРТ через 1,5 года после лечения (рис. 5) выявлено прогрессирование опухоли в правое полушарие, в области

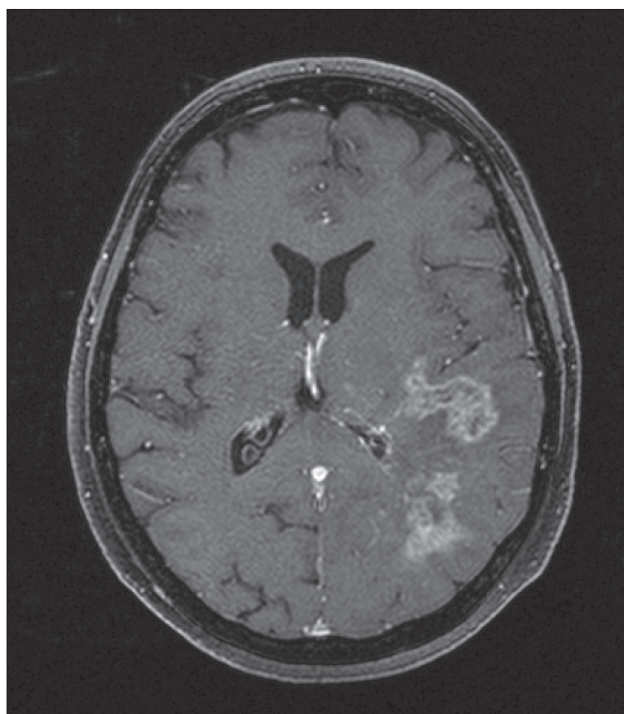


Рис. 1. Пациентка Г. МРТ головного мозга с контрастом перед протонной терапией. Инфильтративная глиома левой теменно-височно-затылочной области высокой степени злокачественности, размерами 7,5×4,3×4,7 см

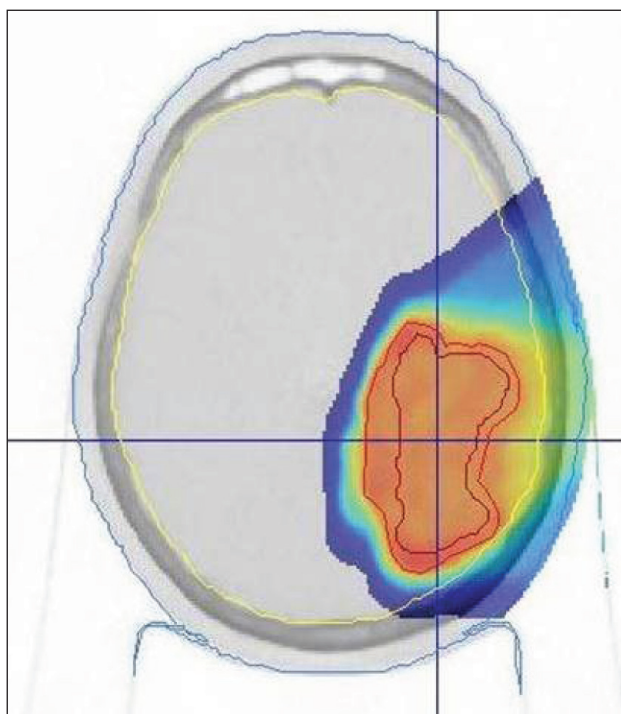


Рис. 2. Пациентка Г. Дозное распределение при облучении активным сканирующим пучком протонов, 2 Гр-экв, 25 фракций. Отмечается резкий спад дозы с максимума 100 % до 10–20 %

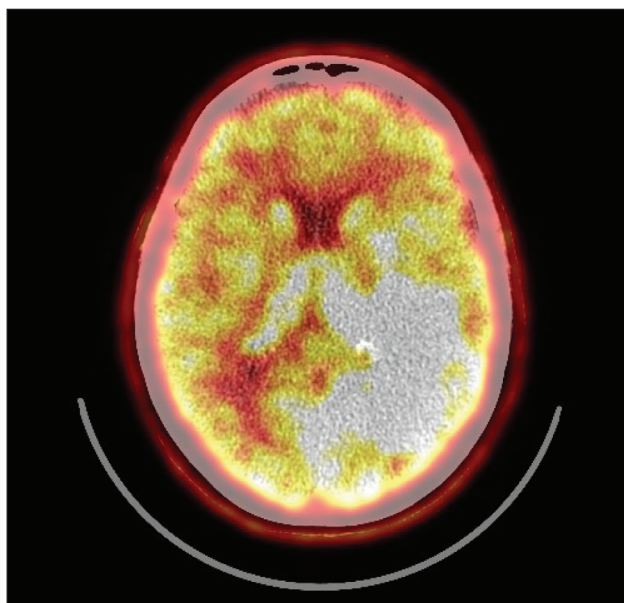


Рис. 3. Пациентка Г. ПЭТ-КТ с C^{11} -метионином перед протонной терапией. Диффузный продолженный рост глиомы с признаками анаплазии, ИН=3,39, размерами 70×46×64 мм

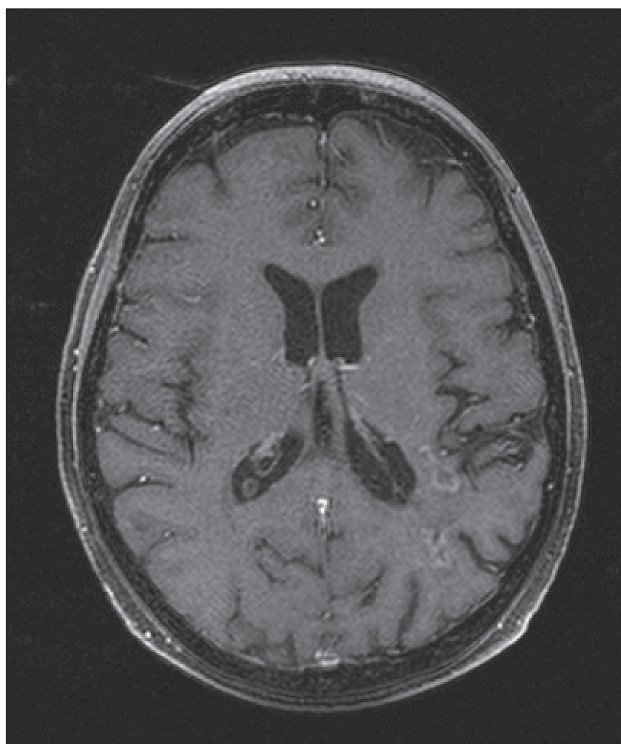


Рис. 4. Пациентка Г. МРТ головного мозга с контрастом через 18 мес после протонной терапии. Уменьшение размеров опухоли более 80 % (частичный ответ)

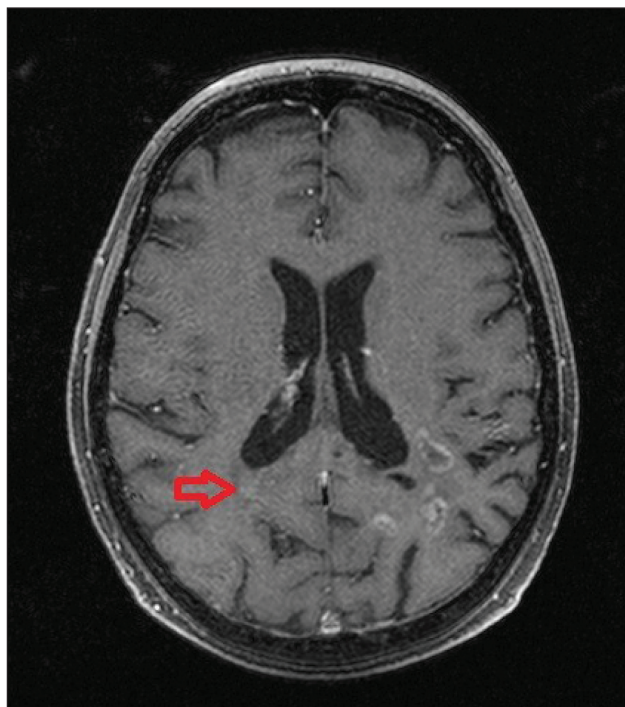


Рис. 5. Пациентка Г. МРТ головного мозга с контрастом через 18 мес после протонной терапии. Прогрессирование опухоли в области медиальной стенки треугольника правого бокового желудочка, размерами до 9 мм (указано стрелкой)

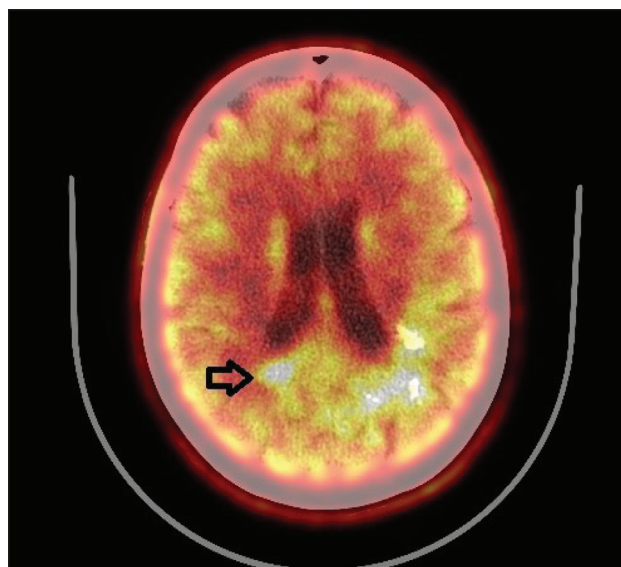


Рис. 6. Пациентка Г. ПЭТ-КТ с C^{11} -метионином через 18 мес после протонной терапии. Прогрессирование глиомы в области медиальной стенки треугольника правого бокового желудочка, до 9 мм, ИН=1,7 (указано стрелкой)

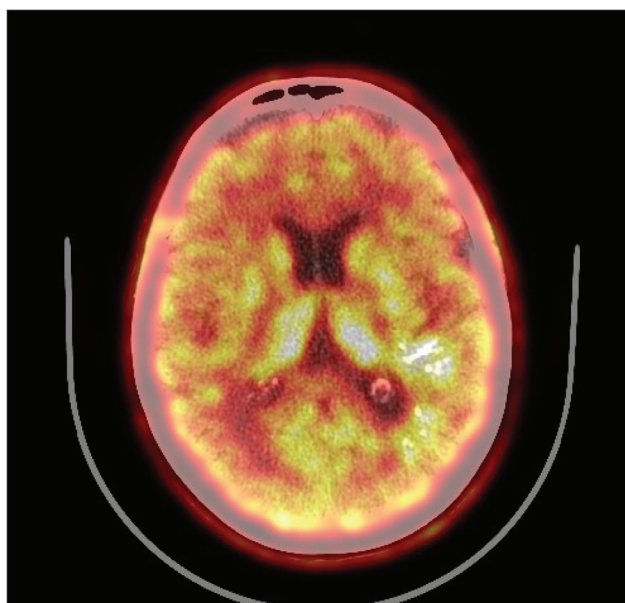


Рис. 7. Пациентка Г. ПЭТ-КТ с C^{11} -метионином через 18 мес после протонной терапии. Уменьшение размеров метаболически активной ткани опухоли до 45×30×24 мм, ИН=1,6

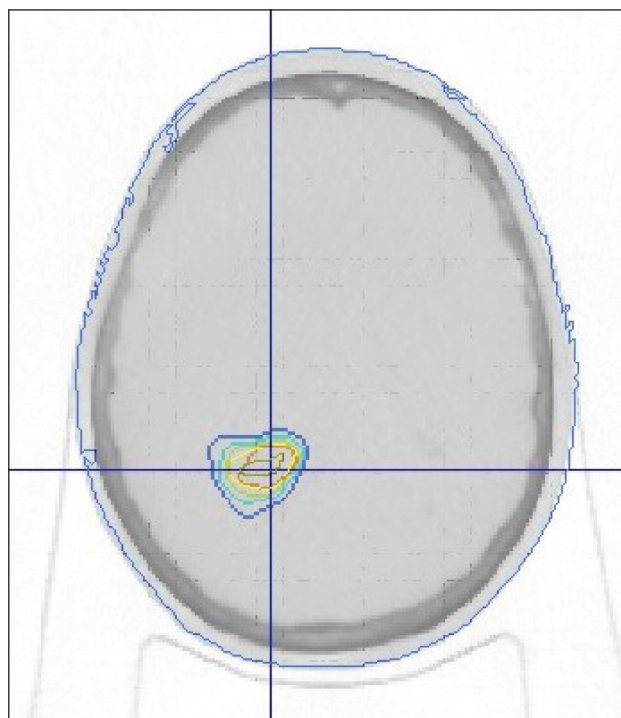


Рис. 8. Пациентка Г. Дозное распределение при облучении активным сканирующим пучком протонов в режиме гиподифракционирования, 5 Гр-экв, 7 фракций

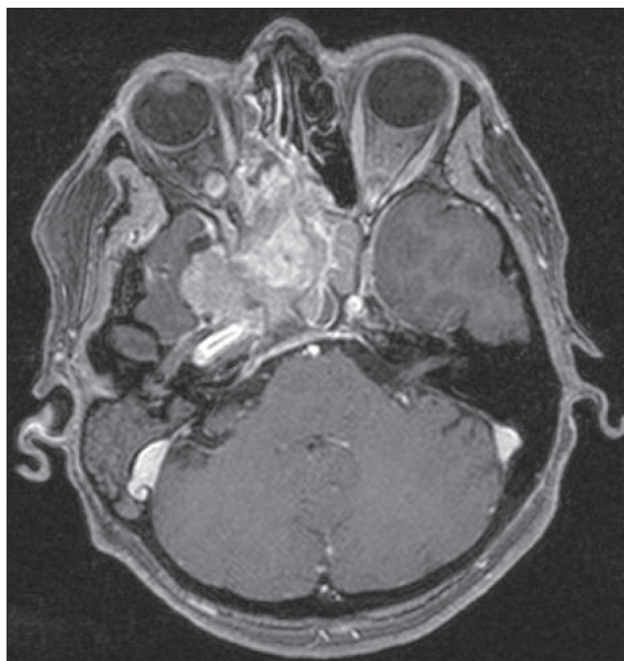


Рис. 9. Пациентка Б., МРТ головного мозга с контрастом перед протонной терапией. Инфильтративная эстезионеиро-бластома основания черепа, размерами 5,7×4,7×4,9 см

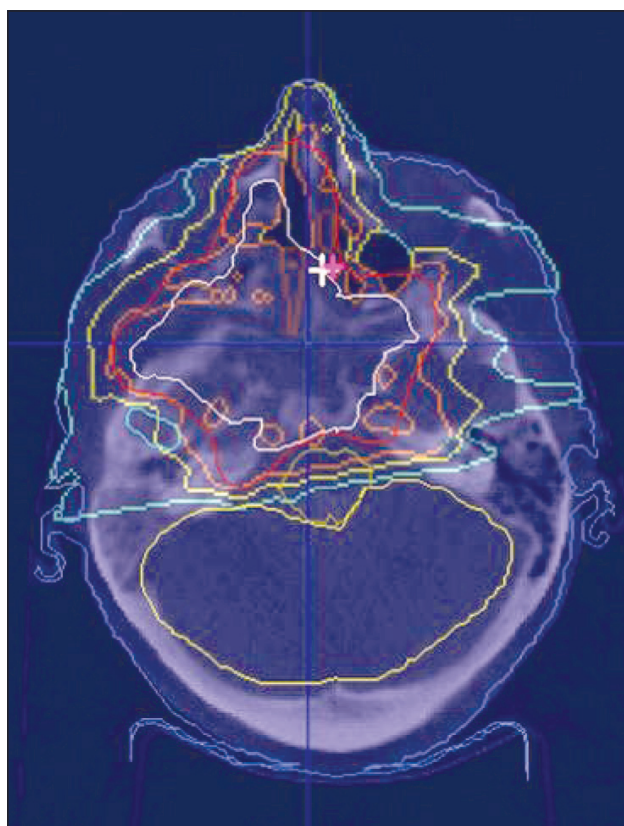


Рис. 10. Пациентка Б. Дозное распределение при облучении активным сканирующим пучком протонов, 2 Гр-экв, 25 фракций. Отмечается высокая избирательность в отношении облучения органов риска (зрительные структуры, гипофиз, орган слуха)

медиальной стенки треугольника правого бокового желудочка, размерами до 9 мм, подтвержденное данными ПЭТ-КТ с $IN=1,7$ (рис. 6). При этом индекс накопления в области предшествующего облучения снизился до 1,6, а также уменьшился размер метаболически активной ткани опухоли (до 45×30×24 мм) (рис. 7). С учетом размеров области продолженного роста ($V_{prv}=28 \text{ см}^3$) и ее локализации в июне 2017 года был проведен третий курс облучения, также на протонном ускорителе, но в режиме гипофракционирования, РОД 5 Гр-экв., 7 сеансов (рис. 8). Кроме того, возобновлен прием бевацизумаба. В настоящий момент пациентка находится под динамическим наблюдением. Поздних лучевых осложнений не отмечено.

Клиническое наблюдение 2

Больная Б., 1967 г.р., находилась на лечении в клинике МРНЦ им. Цыба в феврале–марте 2016 г. с диагнозом: Эстезионеиробластома придаточных пазух носа с интракраниальным распространением (рис. 9). Комплексное лечение в 1999–2000 гг.: операция и химиолучевая терапия СОД 60 Гр. Рецидив в 2014 г.: хирургическое лечение. Рецидив в 2015 г.

С учетом отказа в хирургическом лечении по поводу очередного рецидива опухоли ($V_{prv}=214 \text{ см}^3$) пациентке был проведен курс протонной терапии, в конвенциональном режиме (РОД 2 Гр), до СОД 50 Гр-экв. (рис. 10). После облучения в течение 12 мес была достигнута частичная регрессия опухоли, ее структурные изменения в виде фиброзного замещения (рис. 11). Рецидивная опухоль локализовалась в области передней черепной ямки, с переходом в

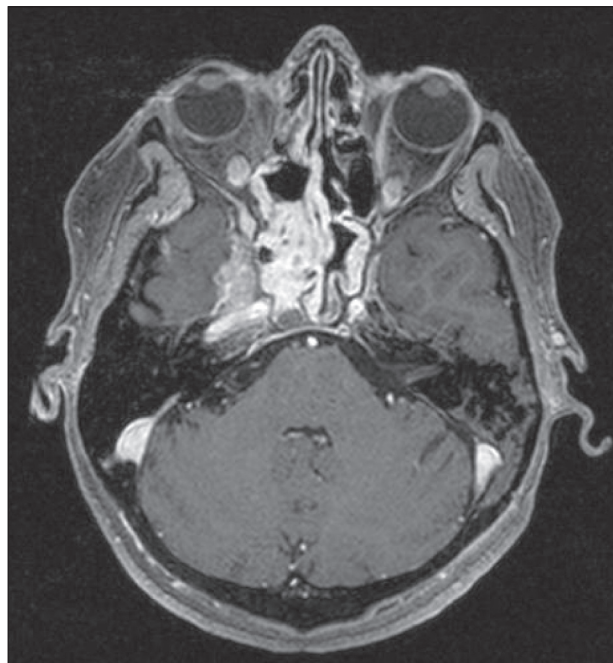


Рис. 11. Пациентка Б. МРТ головного мозга с контрастом, 12 мес после протонной терапии. Уменьшение объема опухоли до 50 %, структурные изменения в виде фиброза

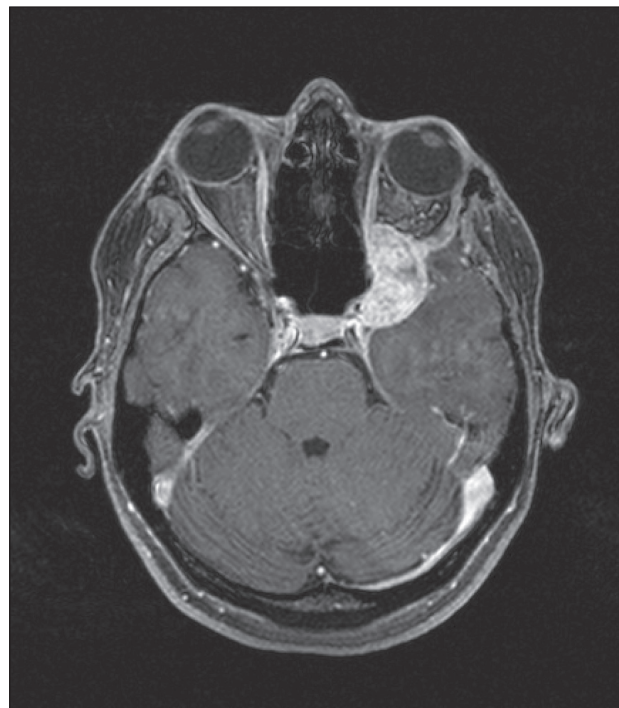
среднюю. Дополнительную сложность при планировании создавало примыкание новообразования к критическим структурам: зрительным нервам, хиазме, слуховому нерву. Пациентка наблюдается в течение 1 года без признаков рецидива и поздних лучевых повреждений.

Клиническое наблюдение 3

Больная С., 1972 г.р., находилась на лечении в клинике МРНЦ им. Цыба в мае 2016 г. с диагнозом: Гемангиоперицитома краниоорбитальной области слева. Комбинированное лечение в 2000–2001 гг.: операция + лучевая терапия СОД 60 Гр. Рецидив в 2009 г.: стереотаксическая лучевая терапия 3 Фр × 8 Гр. Продолженный рост в 2013 г.: стереотаксическая лучевая терапия 5 Фр × 6 Гр. Продолженный рост в 2016 г.

Пациентка имела длительный анамнез рецидивирующей опухоли в области левой орбиты (рис. 12). Трижды была проведена радиотерапия, в том числе и в режиме гипофракционирования. Как было указано выше, даже вторые курсы облучения опухолей в области головного мозга являются практически единичными случаями. В этой связи данный случай является уникальным, так как в мировой литературе нам не удалось найти описание подобных клинических ситуаций.

При принятии решения о проведении четвертого курса облучения было принято во внимание удовлетворительное состояние местных тканей, отсутствие каких-либо признаков радионекроза, а также тот факт, что левый зрительный нерв был ранее уже поврежден, и зрение слева было утрачено. Несмотря на малый объем рецидивной



12. Пациентка С. МРТ головного мозга с контрастом перед протонной терапией. Сплошное образование в области левой орбиты, размерами 2,5×2,0×2,7 см

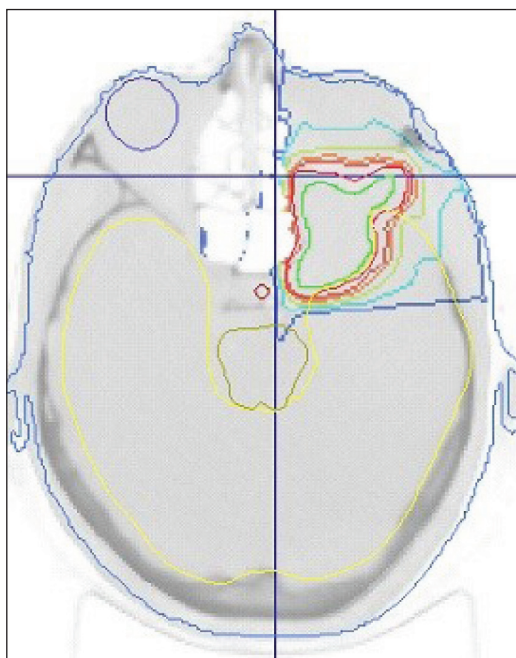


Рис. 13. Пациентка С. Дозное распределение при облучении активным сканирующим пучком протонов, 2 Гр-экв, 30 фракций. Отмечается высокая прецизионность и резкий спад дозы

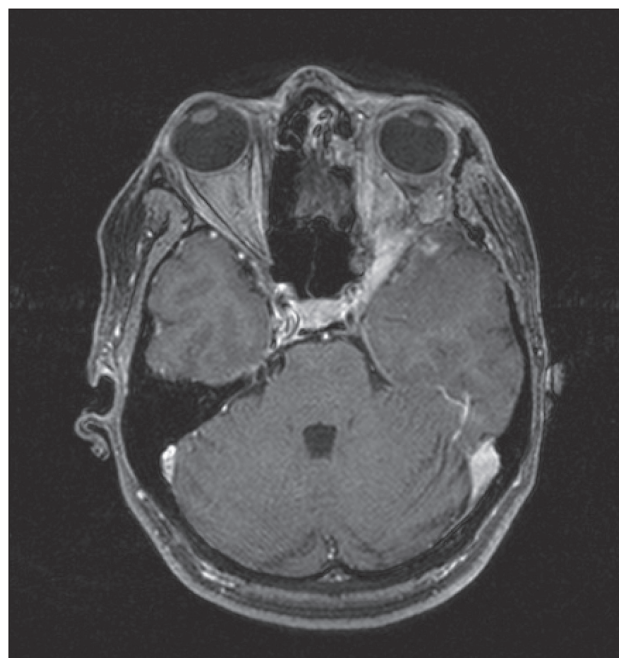


Рис. 14. Пациентка С. МРТ головного мозга с контрастом, 12 мес после протонной терапии. Уменьшение объема опухоли до 70 %

опухоли ($V_{\text{пл}} = 19 \text{ см}^3$), учитывая предшествующие курсы лучевой терапии, было принято решение провести курс облучения в наименее токсичном режиме, по 2 Гр-экв., но до суммарной дозы в 60 Гр-экв. (рис. 13). На настоящий момент пациента наблюдается в течение 12 мес. Достигнута значительная регрессия опухоли (рис. 14). Признаков постлучевых изменений не выявлено.

Современная протонная терапия с использованием активного сканирующего пучка, визуальным контролем положения мишени, фиксирующих приспособлений позволяет проводить эффективное и безопасное облучение локальных рецидивов интракраниальных опухолей, несмотря на топографо-анатомические и радиобиологические сложности в данной области, при умеренном воздействии на окружающие структуры и минимальных рисках токсичности. Однако остается дискуссионным ряд вопросов, таких как критерии отбора пациентов,

сроки повторного облучения, выбор режима лечения, препаратов при проведении одновременной химиотерапии, определения толерантности тканей. Максимально возможное достижимое сокращение объемов повторного облучения нормальных органов и тканей (ALARA) позволяет минимизировать риски развития тяжелых лучевых повреждений. Как мировой, так и наш собственный опыт позволяет утверждать, что протонная терапия при повторном облучении является высокоэффективной и безопасной методикой лечения достаточно сложной группы пациентов с рецидивами интракраниальных новообразований.

Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России за 2015–2016 гг. и первую половину 2017 г., промежуточные итоги которых обобщены и опубликованы в 2017 г. [11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Langedijk J.A. Re-irradiation: new frontiers. Springer, 2011. 85–93.
2. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Central nervous system. Version 1.2016. National Comprehensive Cancer Network. 2016. 16.
3. Fogh S.E., Andrews D.W., Glass J., Curran W., Glass C., Champ C., Evans J.J., Hyslop T., Pequignot E., Downes B., Comber E., Maltentfort M., Dicker A.P., Werner-Wasik M. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. J Clin Oncol. 2010 Jun 20; 28 (18): 3048–53. doi: 10.1200/JCO.2009.25.6941.
4. Kong D.S., Lee J.I., Park K., Kim J.H., Lim D.H., Nam D.H. Efficacy of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment for recurrent malignant gliomas. Cancer. 2008 May 1; 112 (9): 2046–51. doi: 10.1002/cncr.23402.
5. Kohshi K., Yamamoto H., Nakahara A., Katoh T., Takagi M. Fractionated stereotactic radiotherapy using gamma unit after hyperbaric oxygenation on recurrent high-grade gliomas. J Neurooncol. 2007 May; 82 (3): 297–303.
6. Mayer R., Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Apr 1; 70 (5): 1350–60.
7. Ang K.K., Jiang G.L., Feng Y., Stephens L.C., Tucker S.L., Price R.E. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Jul 15; 50 (4): 1013–20.
8. Кобяков Г.Л., Смолин А.В., Бекашев А.Х., Абсалямова О.В., Кобякова Е.А., Поддубский А.А., Иноземцева М.В. Лечение рецидива глиобластомы: есть ли успехи? Опухоли головы и шеи. 2014; 3: 12–21.
9. Galle J., McDonald M., Simoneaux V., Buchsbaum J.C. Reirradiation with Proton Therapy for Recurrent Gliomas. Int J Particle Ther. 2015; 2 (1): 11–18. doi 10.14338/theijpt-14-00029.1.
10. Leonie M., Harald O., Gudrun I. Basics of radiation protection for everyday use: how to achieve ALARA: working tips and guidelines. Geneva: World Health Organization. 2004: 83.
11. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск. 2017; 26 (2): 26–40.

Поступила 24.08.17

Принята в печать 18.09.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гулидов Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделом лучевой терапии, МРНЦ им. Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: i.a.gulidov@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 2492-5581.

Гордон Константин Борисович, научный сотрудник, врач-радиолог отделения протонной и фотонной терапии, МРНЦ им. Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: gordon@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 2045-4565.

Гоголин Данил Вячеславович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения протонной и фотонной терапии, МРНЦ им. Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: dgogolin@yandex.ru. SPIN-код: 7491-3379.

Мардынский Юрий Станиславович, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения протонной и фотонной терапии, МРНЦ им. Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: mardinsky@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код автора: 3393-8914.

Лепилина Ольга Геннадьевна, научный сотрудник отделения клинической дозиметрии и топометрии, МРНЦ им. Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: lepilio@mail.ru. SPIN-код: 9528-6002.

Неледов Дмитрий Викторович, старший научный сотрудник отделения магнитно-резонансной томографии, МРНЦ им. Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: neledov@mrrc.obninsk.ru.

Галкин Всеволод Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, директор МРНЦ им. Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3148-4843.

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101.

RE-IRRADIATION OF INTRACRANIAL TUMORS WITH ACTIVE BEAM SCANNING PROTONS

I.A. Gulidov, K.B. Gordon, D.V. Gogolin, Yu.S. Mardynsky, O.G. Lepilina,
D.V. Neledov, V.N. Galkin, A.D. Kaprin

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

Abstract

Recently, there has been a growing interest in the use of active beam scanning proton therapy for re-irradiation of CNS tumors. Although this treatment option for recurrent intracranial tumors is considered effective, however, it is rarely used because of severe radiation-induced neurologic complications. We present 3 **case reports** of using active beam scanning proton therapy for re-irradiation of intracranial tumors. In the first case, the patient with high-grade glioma was treated with proton beam therapy 1.5 years after the previous conventional external beam radiation therapy. Tumor regression lasting 18 months was achieved. In the second case, the patient received repeated proton beam therapy for recurrent esthesioneuroblastoma. After 1.5 years of follow-up, no evidence of recurrence and late toxicity was observed. The third case was unique, since the patient with recurrent hemangiopericytoma of the orbit received 4 courses of radiotherapy to the same area. A significant regression with no evidence of radiation-induced damage was also seen 12 months after the completion of radiation treatment. **Conclusion.** Recent advances in proton therapy allow for re-irradiation of CNS tumors in effective total doses, while reducing exposure to surrounding normal tissues. The use of PET-CT for contouring the target allows the localization and volume of the metabolically active tumor tissue to be precisely determined.

Key words: proton therapy, re-irradiation, intracranial tumors, PET-CT.

REFERENCES

1. Langedijk J.A. Re-irradiation: new frontiers. Springer, 2011. 85–93.
2. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Central nervous system. Version 1.2016. National Comprehensive Cancer Network. 2016. 16.
3. Fogh S.E., Andrews D.W., Glass J., Curran W., Glass C., Champ C., Evans J.J., Hyslop T., Pequignot E., Downes B., Comber E., Maltenfort M., Dicker A.P., Werner-Wasik M. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 20; 28 (18): 3048–53. doi: 10.1200/JCO.2009.25.6941.
4. Kong D.S., Lee J.I., Park K., Kim J.H., Lim D.H., Nam D.H. Efficacy of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment for recurrent malignant gliomas. *Cancer.* 2008 May 1; 112 (9): 2046–51. doi: 10.1002/cncr.23402.
5. Kohshi K., Yamamoto H., Nakahara A., Katoh T., Takagi M. Fractionated stereotactic radiotherapy using gamma unit after hyperbaric oxygenation on recurrent high-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2007 May; 82 (3): 297–303.
6. Mayer R., Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Apr 1; 70 (5): 1350–60.
7. Ang K.K., Jiang G.L., Feng Y., Stephens L.C., Tucker S.L., Price R.E. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Jul 15; 50(4): 101320.
8. Kobayakov G.L., Smolin A.V., Bekyashev A.Kh., Absalyamova O.V., Kobayakova E.A., Poddubsky A.A., Inozemtseva M.V. Treatment for recurrent glioblastoma: is there any progress? *Head and Neck Tumors.* 2014; 3: 12–21. [in Russian]
9. Galle J., McDonald M., Simoneaux V., Buchsbaum J.C. Reirradiation with Proton Therapy for Recurrent Gliomas. *Int J Particle Ther.* 2015; 2 (1): 11–18. doi: 10.14338/theijpt-14-00029.1.
10. Leonie M., Harald O., Gudrun I. Basics of radiation protection for everyday use: how to achieve ALARA: working tips and guidelines. Geneva: World Health Organization. 2004: 83.
11. Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanko Yu.S. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiation and Risk.* 2014; 26 (2): 26–40. [in Russian]

Received 24.08.17
Accepted 18.09.17

ABOUT THE AUTHORS

Igor A. Gulidov, MD, PhD, Professor, Head of Radiotherapy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: i.a.gulidov@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 2492-5581.
Konstantin B. Gordon, MD, Researcher, Radiation Oncologist, Department of Proton and Photon Therapy, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre –branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: gordon@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 2045-4565.
Danil V. Gogolin, MD, PhD, Senior Researcher, Radiation Oncologist, Department of Proton and Photon Therapy, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: dgogolin@yandex.ru. SPIN-code: 7491-3379.
Yuri S. Mardynsky, MD, PhD, Corresponding Member of RAS, Professor, Chief Researcher, Department of Proton and Photon Therapy, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: mardynsky@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 3393-8914.
Olga G. Lepilina, Researcher, Department of Clinical Dosimetry and Topometry, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: lepilio@mail.ru. SPIN-code: 9528-6002.
Dmitry V. Neledov, MD, Senior Researcher, Department of Magnetic Resonance Tomography, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: neledov@mrrc.obninsk.ru.
Vsevolod N. Galkin, MD, PhD, Professor, Director of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). SPIN-code: 3148-4843.
Andrey D. Kaprin, MD, PhD, Academician of RAS, Professor, Director of National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). SPIN-code: 1759-8101.

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-71-86
УДК: 616.33-006.6

Для цитирования: *Пирогов С.С., Соколов В.В., Беляков М.М., Каприн А.Д.* Ранний рак желудка: современный взгляд на проблему. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (5): 71–86. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-71-86.
For citation: *Pirogov S.S., Sokolov V.V., Belyakov M.M., Kaprin A.D.* Early gastric cancer: the modern opinion. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (5): 71–86. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-71-86.

РАННИЙ РАК ЖЕЛУДКА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

С.С. Пирогов, В.В. Соколов, М.М. Беляков, А.Д. Каприн

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена,
филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, г. Москва, Россия
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3. E-mail: pirogov@mail.ru

Аннотация

В обзоре рассмотрены основные характеристики раннего рака желудка (РРЖ) в аспекте онкологии, эндоскопии и патоморфологии. Согласно последним концепциям, ранний рак желудка следует рассматривать с позиций эндоскопической резектабельности и прогноза течения заболевания. К данному понятию рекомендуется относить интраэпителиальную неоплазию высокой степени (тяжелую дисплазию) эпителия слизистой оболочки желудка и высокодифференцированную аденокарциному с инвазией в пределах слизистой оболочки (T1a) и/или внутренней части подслизистого слоя (T1b1), а также низкодифференцированную аденокарциному и перстневидноклеточный рак с инвазией в пределах слизистой оболочки (T1a) размерами до 3 см без изъязвления. В соответствии с мнением большинства современных авторов РРЖ должен характеризоваться отсутствием поражения регионарных лимфатических узлов (N0) и отдаленного метастазирования (M0). Ранний рак желудка следует классифицировать по макроскопическим типам с использованием рекомендаций Japanese Society of Gastroenterological Endoscopy или доработанной Парижской классификации поверхностных неоплазий органов желудочно-кишечного тракта по глубине инвазии опухоли и локализации, согласно рекомендациям Japanese Gastric Cancer Association, а также с учетом размеров опухоли. По гистологическому строению все случаи раннего рака желудка должны быть разделены в соответствии с классификацией ВОЗ, 2010 г. или Japanese Gastric Cancer Association. Крайне важным в аспекте риска регионарного метастазирования при РРЖ является оценка наличия опухолевой инвазии лимфатических капилляров и вен подслизистого слоя. В этом же ракурсе наиболее пристального внимания заслуживают и смешанные гистологические формы рака желудка с высоко- и низкодифференцированным компонентом. В обзоре рассмотрены предсказательные критерии оценки риска регионарного метастазирования при РРЖ. Отдельно оценены случаи раннего диффузного наследственного рака желудка, обусловленного наличием аутосомно-доминантной мутации гена CDH1. На основании проведенного обзора литературы даны рекомендации по стратификации рисков и выбора адекватной лечебной тактики у больных ранним раком желудка.

Ключевые слова: ранний рак желудка, классификация, определение, carcinoma in situ, тяжелая дисплазия, интраэпителиальная неоплазия.

Ранний рак желудка (РРЖ) является начальным этапом опухолевого процесса в желудке, обладающим низким потенциалом регионарного метастазирования [1–6]. Отдаленное метастазирование при РРЖ наблюдается еще реже, в мировой литературе описано несколько случаев [7, 8]. Выявление рака желудка на ранней стадии открывает широкие возможности для органосохраняющего внутрипросветного эндоскопического лечения, не приводящего к инвалидизации больных [9]. Со-

временные эндоскопические методы исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта позволяют обнаружить РРЖ предельно малых размеров и обеспечивают оптическую верификацию таких опухолей [10, 11].

В настоящее время ведется активное обсуждение самого понятия раннего рака желудка. В 1962 г. Японским обществом гастроинтестинальной эндоскопии к РРЖ отнесены все случаи аденокарциномы желудка с инвазией в пределах слизистой

оболочки и/или подслизистого слоя, вне зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов (T1NxM0) [12]. Необходимо отметить, что понятие раннего рака желудка не характеризует длительность развития опухоли или её размер [13]. Безусловно, наличие регионарного (N1–2) и/или отдаленного (M1) метастазирования при опухолях желудка даже небольших размеров является абсолютным противопоказанием для эндоскопического лечения [14, 15]. В настоящее время в Японии, Южной Корее и ряде других стран более 60 % случаев рака желудка выявляются на ранних стадиях, в некоторых ведущих центрах доля внутрислизистых эндоскопических вмешательств при раке желудка превысила таковую для традиционной открытой хирургии [16]. Таким образом, в последние годы возникла необходимость изменения понятия РРЖ и определение его с позиций эндоскопической резектабельности [17].

В 1985 г. Б.Е. Петерсон и В.И. Чиссов отнесли к ранней онкологической патологии желудка предраковые аденоматозные изменения слизистой оболочки, рак *in situ* и «преинвазивный рак» (опухоль размером до 1 см, не распространяющаяся на подслизистый слой) [18], не имеющие высокого риска метастазирования. В Парижской эндоскопической классификации поверхностных неоплазий РРЖ соответствуют локализованные эпителиальные злокачественные новообразования с низким риском метастазирования в регионарные лимфатические узлы, потенциально излечимые с помощью внутрислизистого эндоскопического лечения [4], в доработанной редакции уточняется, что РРЖ можно считать опухоль с инвазией в стенку желудка на глубину не более 500 мкм (начальная часть подслизистого слоя – SM₁) [19], что соответствует данным об эндоскопической резектабельности РРЖ, представленным в японских рекомендациях по лечению рака желудка [14]. Такой подход во многом пересекается с данными клинических рекомендаций по лечебной тактике при раке желудка – National Comprehensive Cancer Network (2016), в которых в понятие РРЖ включили все аденогенные опухоли с инвазией в пределах слизистой оболочки и/или подслизистого слоя, а внутрислизистое эндоскопическое лечение при такой распространённости опухолевого процесса, согласно рекомендациям, может носить как лечебный, так и диагностический характер для уточнения истинной глубины инвазии опухоли [15]. В течение длительного времени считалось, что ранней можно считать только кишечный тип высококодифференцированной аденокарциномы, однако в настоящее время данная парадигма претерпела изменения [20]. Согласно расширенным критериям, для выполнения эндоскопической резекции слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое при РРЖ потенциально резектабельными признаются и случаи низкодифференцированной

аденокарциномы без изъязвления, размерами до 2 см, а в соответствии с данными Japan Clinical Oncology Group – до 3 см с инвазией в пределах слизистой оболочки [21, 22]. То есть такие случаи также признаются ранним раком желудка. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что к РРЖ можно относить помимо высококодифференцированной и низкодифференцированную аденокарциному, и перстневидноклеточный рак желудка с инвазией в пределах слизистой оболочки [14, 23–25]. Однако отдельные авторы считают, что в качестве РРЖ можно рассматривать только внутрислизистый перстневидноклеточный рак мономорфного строения, который имеет низкий потенциал метастазирования, в то время как смешанные типы рака (перстневидноклеточный с фокусами высококодифференцированной аденокарциномы) обладают достаточно агрессивным течением и даже при инвазии в пределах слизистой оболочки не должны включаться в группу эндоскопически резектабельных [25].

Необходимо отметить, что японские патоморфологи в постановке диагноза раннего рака желудка ориентируются в основном на показатели клеточной атипии, в то время как в западных странах заключение о ранней аденокарциноме выставляется и при наличии изменений базальной мембраны, а также стромы слизистой оболочки. Поэтому в ряде случаев ранний рак желудка, определенный японскими исследователями, западными специалистами может быть characterized как дисплазия эпителия [26]. В настоящее время тактика ведения больных с интраэпителиальной неоплазией высокой степени (в заключениях отечественных специалистов встречается термин *carcinoma in situ*) и РРЖ имеет одинаковые принципы. С клинической и эндоскопической точки зрения пациенты с такими поражениями должны объединяться в одну группу. В Парижской эндоскопической классификации поверхностных неоплазий четко утверждается, что к РРЖ необходимо относить и случаи интраэпителиальной неоплазии высокой степени – тяжелой дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка, так как морфологическая дифференциальная диагностика между ней и ранней инвазивной карциномой в части случаев затруднительна, основывается на разных критериях в определённых странах и зачастую зависит от опыта и уровня подготовки патологоанатома, проводящего исследование [4]. По мнению F. Farinati et al., более чем в 80 % случаев интраэпителиальной неоплазии высокой степени и в 36 % наблюдений умеренной дисплазии эпителия при детальном морфологическом исследовании обнаруживаются фокусы высококодифференцированной аденокарциномы [27]. В связи с этим участники согласительной Парижской конференции и большинство японских и корейских ученых предлагают расценивать интраэпителиальную неоплазию вы-

сокой степени как неинвазивный рак (carcinoma in situ) и применять такую же лечебную тактику, как и при раннем раке желудка с инвазией в пределах слизистой оболочки [4, 28]. Более того, ученые из Gastrointestinal Endoscopic Pathology Study Group рекомендуют применять активную хирургическую тактику и при умеренной дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка, т.к. практически в половине таких случаев стандартная эндоскопическая биопсия не позволяет выявить имеющиеся в очагах поражения фокусы высокодифференцированной аденокарциномы, определяемых позднее при тотальном морфологическом исследовании удаленного фрагмента слизистой оболочки [29].

Существует несколько классификаций РРЖ. В первую очередь, все случаи раннего рака желудка разделяются по форме опухоли. Так как классификация макроскопических вариантов рака желудка по Borrmann (1926) [30] учитывает только случаи инвазивных новообразований, Японским обществом гастроэнтерологической эндоскопии в 1962 г. [31] было предложено выделение отдельной категории для раннего рака желудка – 0, и была разработана соответствующая макроскопическая классификация [32]:

- тип 0-I – полиповидный («возвышающийся») (рис. 1),
- тип 0-II – плоский,
- подтип 0-IIA – плоско-возвышающийся (рис. 2),
- подтип 0-IIВ – истинно плоский (рис. 3),
- подтип 0-IIс – плоско-углубленный (рис. 4),
- тип 0-III – углубленный («язвенный») (рис. 5).

Согласно предложенной классификации, РРЖ I типа должен иметь вертикальный размер, более чем на половину превосходящий его диаметр. Опухоли типа IIA характеризуются толщиной, вдвое большей, чем окружающая слизистая оболочка (суммарная толщина не более 3 мм). РРЖ макроскопического типа IIВ не должен иметь утолщений или углублений, для новообразований типа IIс характерно наличие эрозирования или плоского изъязвления, локализующихся в пределах слизи-

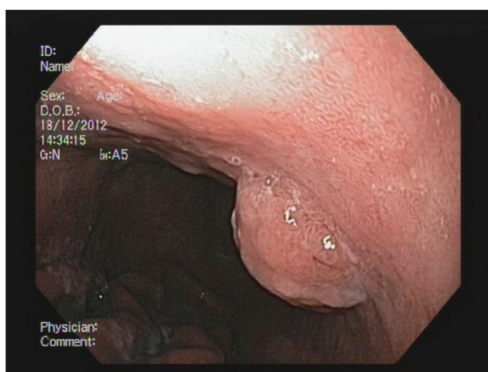


Рис. 1. Эндофото. Ранний рак желудка, макроскопический тип 0-I

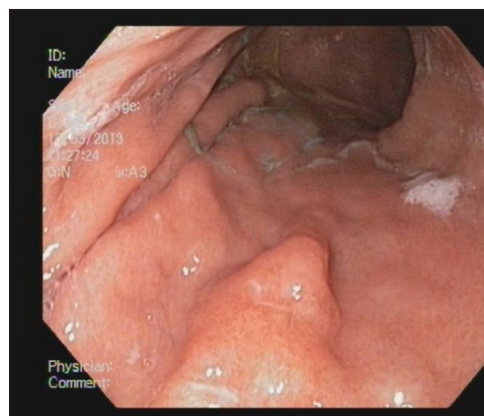


Рис. 2. Эндофото. Ранний рак желудка, макроскопический тип 0-IIA



Рис. 3. Эндофото. Ранний рак желудка, макроскопический тип 0-IIВ



Рис. 4. Эндофото. Ранний рак желудка, макроскопический тип 0-IIс

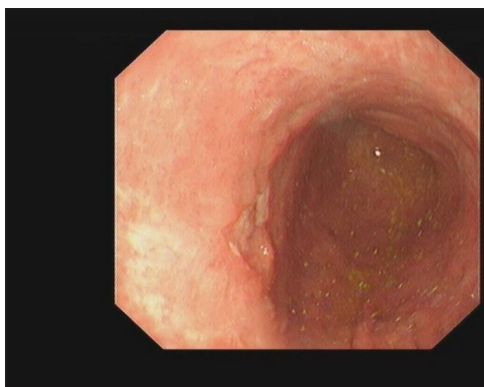


Рис. 5. Эндофото. Ранний рак желудка, макроскопический тип 0-III

стой оболочки, тип III характеризуется наличием большего углубления (изъязвления) [33]

На основании классификации Japanese Society of Gastroenterological Endoscopy в 2002 г. была разработана несколько упрощенная Парижская эндоскопическая классификация поверхностных неоплазий, общая для пищевода, желудка и толстой кишки, которая позволяет оценивать не только РРЖ, но и все другие варианты новообразований полых органов ЖКТ небольшого размера. Согласно классификации, выделяются несколько макроскопических вариантов поверхностных неоплазий желудка [4]:

- тип 0-I – возвышающийся (полиповидный);
- подтип 0-Ip – полиповидный с ножкой (рис. 6),
- подтип 0-Is – полиповидный с широким основанием (рис. 7);
- тип 0-II – плоский;
- подтип 0-Ia – незначительно возвышающийся,
- подтип 0-IIb – полностью плоский,
- подтип 0-IIc – незначительно углубленный без изъязвления;
- тип 0-III – углубленный (изъязвленный).

В доработанной в 2005 г. Парижской классификации поверхностных неоплазий органов желудочно-кишечного тракта вновь, как и в классификации Japanese Gastric Cancer Association, появляются отдельные характеристики для каждого из органов и уточняется, что как тип 0-I можно характеризовать новообразования желудка, возвышающиеся над поверхностью слизистой оболочки на 2,5 и более мм, в случаях меньшей высоты возвышающегося компонента опухоль следует классифицировать как тип 0-IIa. Для оценки степени углубления раннего рака желудка в доработанной Парижской классификации рекомендуется использовать длину бранши биопсийных щипцов (1,2 мм). Новообразования с углублением 1,2 мм и более следует характеризовать как тип 0-IIb, а опухоли с большим размером углубления и изъязвлением – как тип 0-III [19].

Отдельно в Парижской классификации поверхностных неоплазий органов ЖКТ отмечается, что достаточно часто встречается сочетание двух макроскопических компонентов опухоли: тип 0-IIa + IIc (рис. 6), который характеризуется наличием углубления в центре с приподнятыми краями, и тип 0-IIb + IIc (рис. 7) – преимущественно плоский с зоной углубления. Также в классификации описаны и реже наблюдаемые макроскопические варианты РРЖ: 0-IIc + IIa с преобладанием углубленного компонента над возвышающимся и 0-IIc + III с эрозированием и изъязвлением [4, 19].

Разделение РРЖ на макроскопические типы имеет большое значение в косвенной оценке глубины инвазии и, соответственно, эндоскопической резектабельности и риска регионарного метастазирования опухоли [4, 34, 35]. По мнению M. Sasako et al., на чьи данные ссылаются члены рабочей группы по разработке Парижской классификации поверхностных неоплазий органов желудочно-кишечного тракта, инвазия опухоли в подслизистый слой при РРЖ 0-Ia типа отмечается в 57 %; при 0-IIa и 0-IIb – в 29 и 20 %; при 0-IIc, 0-IIc + IIa и 0-IIa + IIc – в 37, 47 и 65 % соответственно, при типе 0-IIc + III – в 40 % наблюдений. Таким образом, авторы считают, что наибольший риск инвазии опухоли в подслизистый слой имеют новообразования 0-IIa + IIc и 0-I типов, что подтверждается другими публикациями [4, 34, 35]. Однако Nakamura et al. сообщают, что при чисто углубленных типах (0-IIc и 0-III) высокодифференцированной аденокарциномы желудка с инвазией в пределах слизистой оболочки, в клетках опухоли уровень пролиферативной активности (Ki67) значительно выше, а апоптотический индекс ниже, чем при плоских и возвышающихся вариантах, что говорит о большей степени злокачественности 0-IIc и 0-III типов РРЖ [36].

Кроме макроскопической классификации, РРЖ оценивают по глубине инвазии, а также по локализации, размерам и гистологическому строению [32, 33]. По локализации, согласно классификации

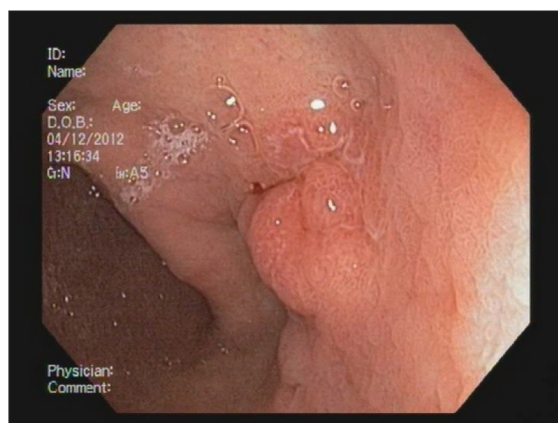


Рис. 6. Эндофото. Ранний рак желудка, макроскопический тип 0-IIa + IIc

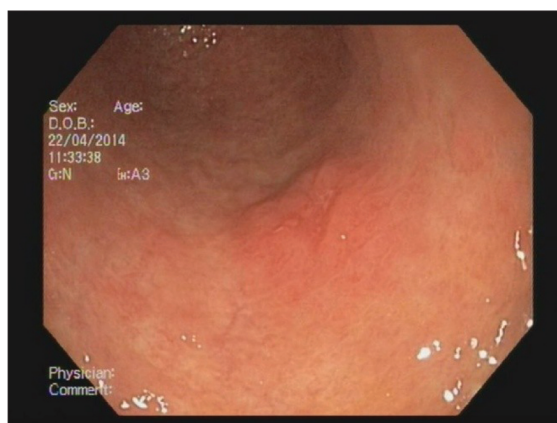


Рис. 7. Эндофото. Ранний рак желудка, макроскопический тип 0-IIb + IIc

TNM 7 пересмотра [37], все случаи раннего рака желудка можно разделить на опухоли: в кардиальном отделе желудка (C16.0), в дне желудка (C16.1), в теле желудка (C16.2), в антральном отделе желудка (C16.3), в пилорическом отделе желудка (C16.4). Подобное разделение РРЖ описано и в классификации Japanese Gastric Cancer Association, однако с обязательным уточнением стенки желудка, на которой располагается опухоль: задняя, передняя стенки, большая и малая кривизна [32]. Необходимо отметить, что в нашей стране в эндоскопической практике традиционно используется более детальная рентгеноанатомическая классификации [38], согласно которой в желудке выделяются: кардиальный отдел, субкардиальный отдел, верхняя треть тела, средняя треть тела, нижняя треть тела, угол желудка, антральный отдел, препилорический отдел. Соответственно, и локализацию РРЖ чаще всего определяют согласно рентгеноанатомии. Необходимо отметить, что морфофункциональные отделы желудка, такие как пилорический, фундальный и кардиальный, определяемые особенностями строения слизистой оболочки, не совпадают с анатомическими [39].

Обязательным является разделение РРЖ по глубине инвазии опухоли. Согласно классификации TNM 7 пересмотра [37] по критерию T различают:

- опухоли с инвазией в пределах слизистой оболочки без поражения собственной ее пластинки – Tis,
- с инвазией всей слизистой оболочки, включая ее собственную или мышечную пластинку – T1a,
- с инвазией, распространяющейся на подслизистый слой – T1b.

Рак желудка с инвазией в мышечный слой и глубже (T2–4) не может считаться ранним, так как не соответствует критериям эндоскопического лечения. Необходимо отметить, что в Японской классификации рака желудка 2011 г. Tis не выделяется и все опухоли с инвазией отнесены в группу T1a, а новообразования с инвазией в подслизистый слой разделяются по глубине на распространяющиеся только на его внутреннюю часть на глубину не более чем 500 мкм – T1b1 (SM₁), поражающие среднюю часть подслизистого слоя (до 1000 мкм) – T1b2 (SM₂) и инвазирующие подслизистый слой на всю глубину (до 2000 мкм) – T1b3 (SM₃) [32, 40].

Общепринятой классификации и разделения на клинические группы больных ранним раком желудка в зависимости от размера опухоли в настоящее время не представлено. В 1987 г. Н. Ohta [33] предложил разделять все случаи раннего рака желудка на следующие размерные группы:

- опухоли размерами до 1 см включительно,
- опухоли размерами от 1,1 до 2,0 см,
- опухоли размерами от 2,1 до 4 см,
- опухоли размерами от 4,1 до 6,0 см,
- опухоли размерами от 6,1 до 8 см,
- опухоли размерами более 8,1 см.

С учетом современных подходов к внутриспросветной эндоскопической хирургии РРЖ, размер опухоли перестал быть основным определяющим параметром в выборе тактики лечения, и при условии инвазии опухоли в пределах слизистой оболочки эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое может быть выполнена радикально при любом размере опухоли [41]. Ключевым в определении лечебной тактики при инвазии опухоли в подслизистый слой является, наряду с другими факторами, размер опухоли более или менее 2 см [21], и, как отмечает J. Park et al., опухоли размерами менее 1 см не будут иметь метастазов в регионарные лимфатические узлы вне зависимости от наличия других факторов риска [42]. По данным разработанной ведущими японскими специалистами в 2017 г. системы оценки риска регионарного метастазирования раннего рака желудка «eCura», статистически большей вероятностью наличия метастазов в регионарные лимфатические узлы имеют опухоли с инвазией в подслизистый слой размерами более 3 см [5]. Поэтому в настоящее время понятие раннего рака желудка включает не только гистологические критерии, но и клинко-эндоскопические характеристики, а патоморфологическая составляющая оценивается в соответствии с международными классификациями [32].

Одной из первых предложена морфологическая классификация Р. Lauren, разделившая все случаи рака желудка на два больших подтипа: кишечный, связанный с повреждающим воздействием внешних факторов и развивающийся как исход каскада предраковых заболеваний, и диффузный, преимущественно генетически обусловленный. Морфологически первый тип можно соотнести с тубулярным и папиллярным типами рака по классификации ВОЗ, второй – с аденокарциномой с низкой клеточной когезией. Многие авторы придерживаются этой схемы, и во многих западных странах она широко распространена [43, 44]. В классификации Р. Lauren РРЖ отдельно не рассматривается, однако подавляющее число случаев раннего рака желудка представлено кишечным типом аденокарциномы [45–47].

Эволюцией классификации Lauren можно считать патоморфологическое разделение рака желудка на 2 типа, предложенное Ming et al. [48], согласно которому выделяются:

- экспансивный тип, характеризующийся наличием плотно лежащих опухолевых клеток различной степени зрелости, формирующих конгломераты, компримирующие окружающую ткань. Такой вариант опухолей может быть как высокодифференцированным (с наличием железистых структур с муцинозным содержимым в просвете), так и низкодифференцированным – без таковых;
- инфильтративный тип, определяющийся глубокой и опухолевой инфильтрацией окру-

жающих тканей отдельными опухолевыми клетками и их «гнездами». Как и экспансивный, данный тип опухолей может быть разной степени дифференцировки.

Представляется важным, что ранние формы диффузного (инфильтративного по классификации Ming) рака желудка практически не обнаруживаются [45, 47]. Однако в пересмотренной Парижской классификации поверхностных новообразований органов желудочно-кишечного тракта в настоящее время все же выделяется и так называемый «de novo» ранний рак желудка – опухоль размерами не более 5 мм, без наличия аденоматозного фона или быстро его лишившаяся, и, возможно, эти случаи и являются ранними формами диффузного типа рака желудка [19, 49].

Первой патоморфологической систематизацией именно раннего рака желудка можно считать классификацию E. Grundmann et al., которая основана на трех принципиальных характеристиках: 1) гистологическом типе; 2) характере распространения опухоли; 3) глубине инвазии [50]. Согласно первому признаку, были выделены:

- тубулярный (интестинальный) тип РРЖ, характеризующийся нерегулярностью железистых структур с изменением их формы (признак дисплазии) и ветвистостью (признак фокусов карциномы). Ядра опухолевых клеток могут проявлять признаки псевдомногоядерности, однако их полярность обычно сохранена. В отдельных участках формируются кластеры из опухолевых клеток, часть из них некротизируется. Ядерно-цитоплазматическое отношение увеличено и вариабельно у разных опухолевых клеток. Ядра опухолевых клеток полиморфны. Отличительным признаком наиболее ранних изменений является больший, чем при дисплазии эпителия, ядерный полиморфизм;

- перстневидноклеточный тип РРЖ, по мнению авторов, – наиболее частый вариант раннего рака желудка диффузного типа, определяющийся двойными рядами нерегулярно расположенных опухолевых клеток с эксцентричными резко полиморфными ядрами. Часть таких клеток «выпадает» из структуры выстилки желез;

- анапластический тип РРЖ, характеризующийся наличием кластеров из мелких, лежащих в интерстиции, отдельно от желез, опухолевых клеток.

По характеру инвазивного роста опухоли E. Grundmann et al. определили следующие типы РРЖ: локальный, мультифокальный и поверхностно распространяющийся типы. По глубине инвазии E. Grundmann разделил все случаи раннего рака желудка на:

- уровень 1 – опухоль распространяется в пределах поверхности слизистой оболочки,
- уровень 2 – опухоль локализуется в шейечной части желез,

- уровень 3 – опухоль инвазирует всю толщу слизистой оболочки,

- уровень 4 – опухоль врастает в мышечную пластинку слизистой оболочки,

- уровень 5 – опухоль распространяется на подслизистый слой.

Таким образом, в соответствии с предложенными критериями каждый случай РРЖ должен характеризоваться тремя показателями: уровнем инвазии, вектором инвазивного роста и гистологическим типом [50].

Исторически следующей классификацией именно раннего рака желудка является основанная на макроскопических и микроскопических особенностях роста опухоли классификация Y. Kodama [51]. Согласно ей, выделяются несколько типов роста раннего рака желудка: плоско-распространяющийся (Super), характеризующийся горизонтальным размером более 4 см и инвазией в пределах слизистой оболочки (Super M подтип) или распространяющийся на подслизистый слой (Super SM подтип). Опухоли размерами менее 4 см с инвазией в подслизистый слой охарактеризованы Y. Kodama как Pen-тип, разделяющийся также на два подтипа: Pen A – опухоль с экспансивным ростом в подслизистый слой и тотальным разрушением мышечной пластинки слизистой оболочки и Pen-B подтип – с инвазией в подслизистый слой в виде «фокусов», фенестрирующих мышечную пластинку слизистой оболочки. Кроме того, отдельно выделен смешанный вариант роста раннего рака желудка размерами более 4 см, имеющий призна-

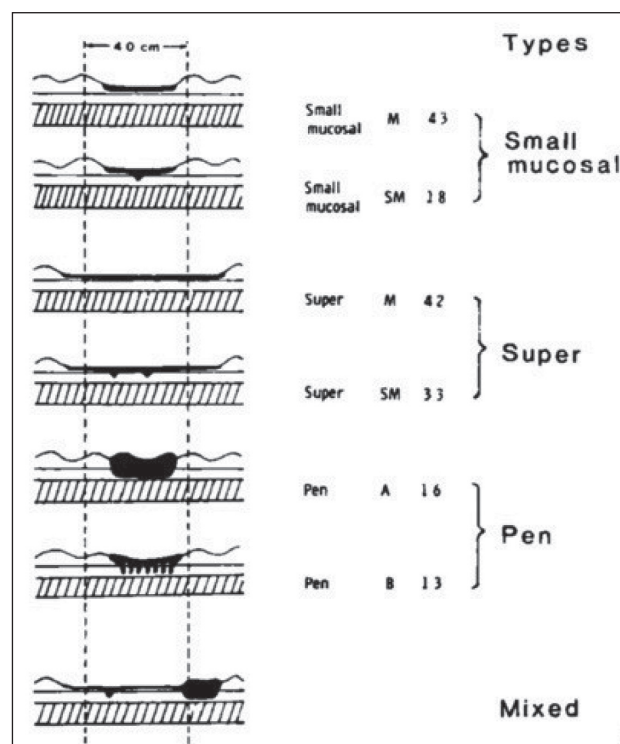


Рис. 8. Классификация раннего рака желудка по типам роста опухоли (Kodama Y., 1983)

ки как Super-, так и Pen-типа. Опухоли размерами менее 4 см с инвазией в пределах слизистой оболочки или незначительным распространением на подслизистый слой охарактеризованы Y. Kodama как не-Super и не-Pen, а «малые внутрислизистые» (Small mucosal type) [51] (рис. 8).

Классификация Y. Kodama имеет морфологические основы, и опухоли могут быть стратифицированы после тотального удаления. Авторы в предложенной классификации РРЖ оценили факторы прогноза течения при различных вариантах роста опухоли. Super-типы роста опухоли чаще всего локализируются в теле желудка, представлены IIc и III макроскопическими вариантами по классификации Japanese Society of Gastroenterological Endoscopy, являются высокодифференцированной аденокарциномой или низкодифференцированной аденокарциномой, характеризуются медленным ростом, низкой частотой лимфогенного метастазирования, крайне редким гематогенным метастазированием и хорошим суммарным прогнозом при выборе хирургической тактики лечения. Pen-A подтип чаще отмечается в нижней трети тела и антральном отделе желудка, макроскопически оценивается как 0-IIa или 0-IIa + IIc тип, морфологически представлен высокодифференцированной аденокарциномой, преимущественно папиллярного строения, характеризуется быстрым ростом, высокой частотой лимфогенного метастазирования, нередки и гематогенные метастазы. Суммарный прогноз заболевания при Pen-A подтипе РРЖ – неблагоприятный. В то же время Pen-B подтип, хоть и имеет столь же высокую скорость роста, как и Pen-A, редко характеризуется развитием лимфогенных и гематогенных метастазов и имеет положительный прогноз течения заболевания. Данный подтип РРЖ чаще обнаруживается в теле желудка, обычно представлен высокодифференцированной аденокарциномой и реже – низкодифференцированной аденокарциномой [51].

Учитывая сложность в выделении «чистых» гистологических типов рака желудка, в 1992 г. Goseki была представлена новая гистопатологическая классификация, в которой было выделено 4 морфологических типа [52]:

- группа I – карцинома с четко дифференцирующимися железистыми структурами и малым содержанием внутриклеточной слизи,
- группа II – карцинома с четко дифференцирующимися железистыми структурами и большим содержанием внутриклеточной слизи,
- группа III – карцинома со слабо дифференцирующимися железистыми структурами и малым содержанием внутриклеточной слизи,
- группа IV – карцинома со слабо дифференцирующимися железистыми структурами и большим содержанием внутриклеточной слизи.

В группе IV наблюдается наивысший риск гематогенного метастазирования рака желудка, од-

нако других значимых, относительно раннего рака желудка, результатов в исследовании получить не удалось, и различия между группами в основном касались частоты пенетрации опухолей в другие органы, перитонеального метастазирования и наличия метастазов в костях скелета [52]. Кроме того, такая классификация требует выполнения иммуногистохимического исследования.

Поэтому в 2000 г. ВОЗ была представлена новая классификация злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта, согласно данным 4 пересмотра (2011 г.), в желудке выделяют широкий спектр карцином [45, 53]: аденокарцинома; папиллярная аденокарцинома; тубулярная аденокарцинома; муцинозная аденокарцинома; карцинома с низкой степенью сцепления клеток (включая перстневидноклеточный рак и др.); аденокарцинома смешанного строения; аденосквамозный рак; карцинома с лимфоидной стромой (медуллярная карцинома); гепатоидная аденокарцинома; плоскоклеточный рак; недифференцированная карцинома.

Более 50 % случаев РРЖ представлены тубулярной аденокарциномой, 30 % – папиллярной, 25 % приходится на перстневидноклеточный рак (опухоли с низкой степенью сцепления клеток), 15 % приходится на недифференцированные карциномы [46, 47]. Определение морфологической структуры РРЖ в соответствии с классификацией ВОЗ имеет большое значение в выработке тактики лечения и прогнозе заболевания. Наиболее благоприятным считается тубулярный тип РРЖ: пятилетняя выживаемость таких больных составляет 96,8 %, в то время как при папиллярном типе РРЖ – 80,5 %. В отличие от тубулярного, папиллярный тип РРЖ характеризуется более частой инвазией опухоли в подслизистый слой (64,4 % против 43,6 %) [54, 55]. По мнению Lee et al., в 18,3 % случаев папиллярного типа раннего рака желудка отмечается наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, поэтому авторы рекомендуют с большой осторожностью относиться к возможности внутрипросветного эндоскопического лечения такого РРЖ [56]. В то же время опухоли с низкой степенью сцепления клеток, в частности перстневидноклеточный рак, с инвазией в пределах слизистой оболочки, ранее считавшиеся высокозлокачественными, характеризуются очень низкой (1,6 %) частотой регионарного метастазирования и лимфоваскулярной инвазии [57]. Необходимо отметить, что прогноз при перстневидноклеточном раннем раке желудка значительно изменяется при его инвазии в подслизистый слой. В 23 % таких случаев отмечается большая местная распространенность, и такой рак нельзя считать ранним [58]. В мировой литературе описано всего несколько случаев муцинозного типа РРЖ, их частота не превышает 1 % среди всех наблюдений раннего рака желудка [59]. Прогноз при муцинозном РРЖ не отличается от такового при

немуцинозных типах, и в выборе лечебной тактики необходимо ориентироваться на клеточную и тканевую структуру, а не на наличие муцинозного компонента [60, 61]. В то же время W.L. Fang et al. считают, что муцинозный РРЖ отличается более агрессивным течением, чем перстневидноклеточный рак, что необходимо учитывать при определении показаний для внутрипросветной эндоскопической хирургии [62]. Ранняя аденокарцинома с лимфоидной стромой характеризуется даже лучшим прогнозом, чем тубулярный тип. С одной стороны, такие опухоли чаще распространяются на подслизистый слой стенки желудка (77,1 % против 44,4 %), с другой стороны, даже при глубокой (SM_3) инвазии они редко (5,3–10 %) метастазируют в регионарные лимфатические узлы [63–65]. В то же время значимым прогностическим фактором при РРЖ с лимфоидной стромой является не сам факт её наличия, а соотношение объема дифференцированного и недифференцированного компонента опухоли [66]. Такой подход важен и при оценке смешанных типов рака желудка. Наличие тубулярного компонента в пределах преимущественно перстневидноклеточного рака желудка значительно ухудшает прогноз течения заболевания, вследствие более частого наличия у таких опухолей лимфоваскулярной инвазии и, соответственно, повышенного риска регионарного метастазирования [67, 68]. При смешанном типе морфологического строения (тубулярная низкодифференцированная аденокарцинома с фокусами перстневидноклеточного рака) раннего рака желудка, т.е. при сочетании кишечного и диффузного компонентов по Lauren, по мнению ряда авторов, вообще не рекомендуется выполнять внутрипросветное эндоскопическое лечение, так как метастазы в парагастральных лимфатических узлах могут выявляться и при инвазии опухоли в пределах слизистой оболочки [20, 69]. Частота регионарного метастазирования при раннем раке желудка с инвазией SM_1 полностью диффузного типа, перстневидноклеточном варианте, при низкодифференцированной аденокарциноме составила 9,3, 9,9 и 7,2 %, в то время как при смешанной морфологии – преимущественно перстневидноклеточном раке с фокусами тубулярной аденокарциномы, карциноме с низкой степенью сцепления клеток с участками кишечного типа рака – оказалась на уровне 19,6 и 21,4 % соответственно [70]. Частота местных рецидивов после эндоскопического лечения значительно выше при смешанном типе РРЖ [71]. При таком варианте раннего рака желудка может наблюдаться и отдаленное гематогенное метастазирование [71]. Чувствительность биопсии в выявлении как фокусов кишечного рака в пределах раннего рака желудка диффузного типа, так и карциномы с низкой степенью сцепления клеток в пределах дифференцированной тубулярной аденокарциномы составляет не более 63,6 % [72].

Характерным признаком смешанного типа РРЖ является заключение по биопсийному материалу, полученному при эндоскопическом исследовании, о гистологических признаках умереннодифференцированной аденокарциномы [73].

Не менее важным, чем основной вариант опухолевой ткани, параметром, определяющим патоморфологическое строение раннего рака желудка и, соответственно, возможную лечебную тактику и прогноз заболевания, является определение степени дифференцировки опухоли [45, 74]. В соответствии с общепринятой классификацией в настоящее время выделяют 3 варианта дифференцировки рака желудка:

- Grade 1 – высокодифференцированная аденокарцинома,
- Grade 2 – умереннодифференцированная аденокарцинома,
- Grade 3 – низкодифференцированная аденокарцинома.

Высокодифференцированная аденокарцинома характеризуется четко визуализирующимися железами с выстилкой из опухолевых клеток, низкодифференцированная аденокарцинома определяется на основании разрушения регулярной железистой структуры слизистой оболочки желудка, отдельные видимые железы расположены при низкодифференцированной аденокарциноме нерегулярно. Умереннодифференцированная аденокарцинома обычно является промежуточным вариантом между этими гистотипами [45]. Степень дифференцировки следует определять только для кишечных (тубулярных, папиллярных, муцинозных и смешанных) типов аденокарциномы, в то время как диффузные варианты (карцинома с низкой степенью сцепления клеток, в том числе перстневидноклеточный рак) всегда низкодифференцированные [26]. В этом вопросе есть несовпадение классификаций и понимания понятий низкодифференцированной аденокарциномы и диффузного типа рака желудка, зачастую их смешение [22]. Поэтому большинством специалистов для разделения всех случаев РРЖ используется несколько упрощенная в морфологической части классификация Japanese Gastric Cancer Association (2011 г.), во многом ориентированная именно на ранние его формы. Гистологические варианты опухолей, рассмотренных в ней, во многом соответствуют таковым в классификации ВОЗ. В соответствии с данной классификацией [32] все случаи рака желудка подразделяются следующим образом: папиллярная аденокарцинома (pap), тубулярная аденокарцинома (tub), высокодифференцированная (tub1), умереннодифференцированная (tub2), низкодифференцированная аденокарцинома (por), мономорфный тип (por1), смешанный тип (por2), перстневидноклеточный рак (sig), муцинозная аденокарцинома (muc).

Упрощение классификации привело к выпадению ряда важных смешанных типов РРЖ, кроме

того, не учтены низкодифференцированные формы кишечных типов аденокарциномы (тубулярной и папиллярной), однако данная классификация удобна для практического использования. Принципиальными изменениями в классификации Japanese Gastric Cancer Association являются: оценка стромального компонента опухолей, интенсивности инфильтративного роста, наличия и степени инвазии лимфатических и венозных капилляров, а также выделение отдельной стратификации для эндоскопической биопсии. Согласно классификации Japanese Gastric Cancer Association при оценке результатов эндоскопической биопсии выделяют 5 групп находок:

- группа X – материал неинформативен,
- группа 1 – нормальная ткань или неопухолевая патология,
- группа 2 – качество материала не позволяет провести дифференциальную диагностику между опухолевой и неопухолевой патологией («неопределённая неоплазия»):

- атипичные клетки присутствуют, но диагноз неопластических изменений основан только на клеточной атипии, вследствие небольшого объема материала,

- атипичные клетки присутствуют, но дифференциальный диагноз между неопластическими и неопухолевыми изменениями затруднителен, за счет выраженных воспалительных изменений или эрозирования,

- атипичные клетки присутствуют, но дифференциальный диагноз между неопластическими и неопухолевыми изменениями затруднителен, вследствие повреждения материала,

- группа 3 – аденома,
- группа 4 – неопластические изменения, подозрительные в отношении аденокарциномы,
- группа 5 – аденокарцинома.

Такое разделение показывает крайнюю важность, особенно в группах 2, 3 и 4, таргетирования биопсии при выполнении современного эндоскопического исследования, а в ряде случаев и необходимость оптической верификации РРЖ без выполнения биопсии [39].

Кроме того, для раннего рака желудка с инвазией в подслизистый слой, согласно рекомендациям Japanese Gastric Cancer Association, производится оценка объема стромального компонента и выделяется [32]:

- медуллярный тип стромы (med) – стромальный компонент в опухоли выражен слабо,
- скirroзный тип стромы (sci) – обильный стромальный компонент в опухоли,
- промежуточный тип стромы (ind) – объем стромального компонента соответствует среднему значению между первыми двумя.

Необходимо отметить, что ни одной работы, свидетельствующей о реальной значимости объема стромального компонента опухоли при раннем

раке желудка с инвазией в подслизистый слой, не опубликовано.

Также для раннего рака желудка с инвазией в подслизистый слой оценивается и тип опухолевой инфильтрации. В классификации Japanese Gastric Cancer Association учтены следующие её варианты:

- INFa – опухоль имеет экспансивный рост с четкой границей с неизменными тканями,

- INFb – опухоль имеет промежуточный между INFa и INFc характер роста,

- INFc – опухоль имеет инфильтративный рост без четких границ с окружающими тканями.

Однако ряд исследователей при оценке типа опухолевой инфильтрации при раннем раке желудка используют классификацию Kodama, а не Japanese Gastric Cancer Association, одновременно с остальными морфологическими признаками из классификации Japanese Gastric Cancer Association разделение по критерию INF не используется [75, 76]. Кроме того, в соответствии с классификацией Japanese Gastric Cancer Association в опухоли обязательно оценивается и инвазия лимфатических и венозных капилляров. Выделяются 4 степени инвазии РРЖ в лимфатические и венозные капилляры – ly0, ly1, ly2, ly3 и v0, v1, v2, v3, характеризующие отсутствие, минимальное, умеренное и выраженное опухолевое поражение лимфатических и венозных капилляров (наличие эмболов аденокарциномы) [32].

Такая стратификация возможна только при оценке опухоли, удаленной единым блоком при внутриспросветном эндоскопическом вмешательстве. Оценка инвазии в лимфатические и венозные капилляры при РРЖ имеет принципиальное значение в решении вопроса о лечебной тактике после эндоскопического лечения. По данным Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0607), в большинстве случаев нерадикального эндоскопического лечения РРЖ в той или иной степени отмечалось наличие опухолевой инвазии лимфатических и венозных капилляров [22]. Согласно рекомендациям по лечению больных раком желудка Japanese Gastric Cancer Association 4 пересмотра, данные о наличии любой степени такой инвазии при РРЖ свидетельствуют о повышенном риске регионарного метастазирования и являются показанием для хирургического лечения с лимфодиссекцией [14], что подтверждено рядом исследований [42, 77].

Необходимо отметить, что группы больных РРЖ имеют значительную неоднородность, опухоли имеют различные размеры, глубину инвазии, макроскопические типы роста и гистологическое строение, и в зависимости от этих критериев у них разный потенциал метастазирования [5, 6]. По данным ряда авторов, при РРЖ в пределах слизистой оболочки риск регионарного метастазирования практически отсутствует [2, 3, 78]. Основным предиктором регионарного метастазирования РРЖ

является глубина инвазии опухоли в подслизистый слой стенки желудка, размеры опухоли более 2 см, поражение верхней трети желудка, смешанный морфологический тип, а также перстневидноклеточный рак [1]. В то же время дискриминационный размер опухоли для повышения риска наличия метастазов в парагастральных лимфатических узлах составляет 4 см, дополнительными факторами риска регионарного метастазирования являются инвазия в венозные капилляры, локализация в области кардиоэзофагеального перехода и макроскопические типы 0–I и 0–III [2].

Японские исследователи провели большой объем исследований, касающихся риска регионарного и отдаленного метастазирования РРЖ. Т. Gotoda et al. на основании ретроспективного анализа данных о частоте регионарного метастазирования в 5265 случаях раннего рака желудка выявили, что для РРЖ с инвазией в пределах слизистой оболочки неблагоприятными факторами прогноза в отношении метастатического поражения парагастральных лимфоузлов были: сочетание размера опухоли более 3 см, изъязвления, низкой степени дифференцировки и наличие раковых эмболов в лимфатических и венозных капиллярах. При этом отсутствие одного из этих признаков значительно снижает риск регионарного метастазирования. Так, во всех случаях раннего рака желудка размерами менее 3 см, а также наблюдениях РРЖ без изъязвления, вне зависимости от размеров опухоли, не было отмечено метастазов в парагастральных лимфатических узлах. Низкодифференцированная аденокарцинома без изъязвления размерами до 2 см с инвазией в пределах слизистой оболочки также не характеризовалась местной распространенностью опухолевого процесса. Для опухолей с инвазией в подслизистый слой доказана корреляция между повышением частоты регионарного метастазирования и размером опухоли более 3 см, а также наличием раковых эмболов в лимфатических и венозных капиллярах. Авторы отмечают, что при РРЖ размерами менее 3 см, представленном преимущественно высокодифференцированной аденокарциномой, с инвазией в подслизистый слой не более чем на 500 мкм (SM_1), метастазов в парагастральные лимфатические узлы не отмечено [6]. Позднее Sekiguchi et al. (National Cancer Center Hospital, Tokyo) исследовали факторы риска регионарного метастазирования, проведя анализ данных 3131 больного, которым была выполнена гастрэктомия по поводу РРЖ в 1997–2013 гг. Установлено, что наибольший вклад в повышение риска лимфогенного метастазирования имели следующие факторы: размер опухоли более 3 см, смешанный макроскопический тип (возвышающийся и углубленный компоненты), глубокая инвазия в подслизистый слой стенки желудка (SM_2), смешанный гистотип (с преобладанием высокой или низкой степени дифференцировки), лимфо-

вазкулярная инвазия [79]. Авторами доказано отсутствие связи повышенного риска регионарного метастазирования с наличием изъязвления в опухоли, а также отсутствие значимой разницы в частоте парагастральных лимфогенных метастазов при высоко- и низкодифференцированной аденокарциномах [79].

В 2017 г. W. Hatta и Т. Gotoda et al. разработали более простую предсказательную систему оценки риска регионарного метастазирования раннего рака желудка «eCura», основанную на данных проспективного анализа хирургически оперированных 2000 больных с инвазией опухоли в подслизистый слой. Половину группы составляли больные, у которых хирургическая тактика была выбрана изначально, вследствие несоответствия расширенным показаниям для внутрископического эндоскопического лечения, пациенты второй группы были оперированы после выполнения эндоскопической резекции слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое и обнаружения в удаленном материале признаков высокого риска регионарного метастазирования. Все факторы были стратифицированы по балльной шкале, в соответствии с вкладом в уровень риска метастатического поражения регионарных лимфоузлов [5] (таблица).

Таблица

**Предсказательная система оценки риска
регионарного метастазирования раннего рака
желудка «eCura»**

Фактор риска	Балл	Отношение шансов (OR)
Размер опухоли >3 см	1	2,03
Инвазия опухоли SM_2	1	1,68
Низкодифференцированная аденокарцинома		1,22
Лимфатическая инвазия	3	3,99
Венозная инвазия	1	1,65
Изъязвление		0,98
Опухолевые клетки в вертикальном крае резекции	1	1,81

Таким образом, если сумма баллов по шкале eCura при морфологическом исследовании материала, удаленного при эндоскопической резекции слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое, составляет 0–1, то риск регионарного метастазирования определен как низкий (2,5 %), при 2–4 – риск умеренный (6,7 %), при значении показателя более 5 – высокий (22,7%) [5]. Необходимо отметить, что авторами не были учтены случаи РРЖ смешанного гистологического строения. Так, J.H. Ryu et al. считают, что частота регионарного лимфогенного метастазирования при РРЖ с высоко- и низкодифференцированным компонентом значимо выше, чем при опухолях мономорфного строения [69]. Наличие минимального компонента тубулярной высокодифференцированной аде-

нокарциномы в пределах раннего рака желудка, характеризующегося низкой степенью дифференцировки, значительно повышает риск местной распространенности опухолевого процесса [67]. Более того, по мнению ряда авторов, выполнять внутрипросветное эндоскопическое лечение при опухолях смешанного строения вообще не рекомендуется вследствие агрессивного их течения и высокого риска лимфогенного метастазирования [24, 69]. В то же время при раннем раке желудка, гистологически представленном аденокарциномой с лимфоидной стромой, риск регионарного метастазирования невысок [64].

Отдельно необходимо рассматривать случаи раннего диффузного наследственного рака желудка, обусловленного аутосомно-доминантной мутацией гена CDH1. Известно, что его частота не превышает 2–3 % и, с учетом высокой пенетрантности признака, носителям мутантного гена CDH1 обычно предлагается выполнение профилактической гастрэктомии, так как при стандартном эндоскопическом исследовании выявление раннего диффузного наследственного рака желудка представляется крайне сложным [80, 81]. Fujita et al. сообщают о необходимости выполнения не менее 1768 «слепых» биопсий для выявления одной такой опухоли [82], и, согласно Кембриджскому протоколу по ведению больных с мутантным геном CDH1, у каждого такого пациента необходимо выполнять 30 биопсий из 6 анатомических областей желудка. Однако такой подход не может обеспечить высокой точности диагностики раннего диффузного наследственного рака желудка [83]. Однако в последние несколько лет появились сообщения о возможности повышения точности диагностики такой формы рака на ранней стадии с применением уточняющих эндоскопических методов. В частности, Huneberg et al. исследовали эффективность хромоэндоскопии высокого разрешения с индигокармином для поиска раннего диффузного наследственного рака желудка, однако результаты оказались неудовлетворительными. Для решения проблемы предложено выполнение мультимодальной эндоскопии сверхвысокого увеличения [84].

Таким образом, по мнению большинства авторов, понятие раннего рака желудка следует рассматривать с позиций эндоскопической резекта-

бельности и относить к нему интраэпителиальную неоплазию высокой степени (тяжелую дисплазию эпителия) слизистой оболочки желудка (carcinoma in situ) (Tis), высокодифференцированную аденокарциному с инвазией в пределах слизистой оболочки (T1a) и/или внутренней части подслизистого слоя (SM₁ – T1b1), а также низкодифференцированную аденокарциному и перстневидноклеточный рак с инвазией в пределах слизистой оболочки (T1a) размерами до 3 см без изъязвления. Согласно современным взглядам, РРЖ должен характеризоваться отсутствием регионарных (N0) и отдаленных метастазов (M0) [14, 17–19, 21–25]. Частота регионарного метастазирования при РРЖ значительно различается в зависимости от характеристик опухоли. Факторами повышенного риска наличия метастазов в парагастральных лимфатических узлах являются инвазия опухоли в подслизистый слой более чем на 500 мкм (SM₂), размер опухоли более 3 см (при инвазии SM₁), лимфоваскулярная инвазия, смешанный гистотип с участками высокой и низкой дифференцировки опухоли.

С целью стратификации рисков и выбора адекватной лечебной тактики каждый случай раннего рака желудка должен быть охарактеризован по целому ряду параметров, в частности, по макроскопическому типу, локализации по отделам желудка, размерам опухоли и глубине инвазии. Также опухоль должна быть оценена в соответствии с морфологическими классификациями по гистологическому строению и степени дифференцировки. В этом отношении большое значение имеет и оценка смешанных вариантов раннего рака желудка, в частности преобладание того или иного гистологического подтипа в массиве новообразования. В большинстве случаев такой подход невозможно реализовать на предоперационном этапе с использованием только данных биопсийного материала и стандартного эндоскопического исследования в белом свете. Поэтому крайне важно выполнение мультимодального эндоскопического исследования, включающего современные уточняющие методики, в том числе методы эндоскопии сверхвысокого увеличения для оценки риска регионарного метастазирования РРЖ и определения наиболее рациональной лечебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колобаев И.В. Выбор объема лимфаденэктомии при раннем раке желудка. [дис. ... канд. мед. наук]. [Москва]; 2009. 105.
2. Туркин И.Н., Давыдов М.И. Что определяет объем лимфодиссекции при раннем раке желудка? Сибирский онкологический журнал. 2013; 2: 12–17.
3. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Ранний (pT1) рак желудка: клинико-морфологические характеристики и результаты хирургического лечения. Анналы хирургии. 2003; 4: 30–36.
4. Lambert R. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest. Endosc. 2003; 58 (6 Suppl): S3–43.

5. Hatta W., Gotoda T., Oyama T., Kawata N., Takahashi A., Yoshifuku Y., Hoteya S., Nakagawa M., Hirano M., Esaki M., Matsuda M., Ohnita K., Yamanouchi K., Yoshida M., Dohi O., Takada J., Tanaka K., Yamada S., Tsuji T., Ito H., Hayashi Y., Nakaya N., Nakamura T., Shimosegawa T. A Scoring System to Stratify Curability after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: "eCura system". Am J Gastroenterol. 2017 Jun; 112 (6): 874–881. doi: 10.1038/ajg.2017.95.
6. Gotoda T., Yanagisawa A., Sasako M., Ono H., Nakanishi Y., Shimoda T., Kato Y. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. Gastric Cancer. 2000 Dec; 3 (4): 219–225.
7. Isozaki H., Okajima K., Ichiinona T., Fujii K., Nomura E., Izumi N., Ohya T. Distant lymph node metastasis of early gastric cancer. Surg. Today. 1997; 27 (7): 600–605.

8. Abe S., Oda I., Nakajima T., Suzuki H., Nonaka S., Yoshinaga S., Sekine S., Taniguchi H., Kushima R., Iwasa S., Saito Y., Katai H. A case of local recurrence and distant metastasis following curative endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2015; 18 (1): 188–192. doi: 10.1007/s10120-014-0341-7.
9. Han S., Hsu A., Wassef W.Y. An update in the endoscopic management of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016; 32 (6): 492–500.
10. Cesaretti M., Zarzavadjian L.E., Bian A. In vivo medical imaging technologies: new possibility in diagnosis of gastric cancer. *Minerva Chir*. 2016; 71 (4): 270–277.
11. Sumiyama K. Past and current trends in endoscopic diagnosis for early stage gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer*. 2017; 20 (S1): 20–27. doi: 10.1007/s10120-016-0659-4.
12. Murakami T., Iwanami E., Yasui A., Watanabe H., Chai S. The newest problems in the diagnosis of early stomach cancer. *Rinsho Geka*. 1962 May; 17: 321–30.
13. Yoshimori M. The natural history of early gastric cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 1989; 19 (2): 89–93.
14. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017 Jan; 20 (1): 1–19. doi: 10.1007/s10120-016-0622-4.
15. Ajani J.A., D'Amico T.A., Almhanna K., Bentrem D.J., Chao J., Das P., Denlinger C.S., Fanta P., Farjah F., Fuchs C.S., Gerdes H., Gibson M., Glasgow R.E., Hayman J.A., Hochwald S., Hofstetter W.L., Ilson D.H., Jaroszewski D., Johung K.L., Keswani R.N., Kleinberg L.R., Korn W.M., Leong S., Linn C., Lockhart A.C., Ly Q.P., Mulcahy M.F., Orringer M.B., Perry K.A., Poultides G.A., Scott W.J., Strong V.E., Washington M.K., Weksler B., Willett C.G., Wright C.D., Zelman D., McMillian N., Sundar H. Gastric cancer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016; 14 (10): 1286–1312.
16. Tanabe S., Hirabayashi S., Oda I., Ono H., Nashimoto A., Isobe Y., Nunobe S. Gastric cancer treated by endoscopic submucosal dissection or endoscopic mucosal resection in Japan from 2004 through 2006: JGCA nationwide registry conducted in 2013. *Gastric Cancer*. 2017 Feb 15. doi: 10.1007/s10120-017-0699-4.
17. Barreto S.G., Windsor J.A. Redefining early gastric cancer. *Surg Endosc*. 2016 Jan; 30 (1): 24–37. doi: 10.1007/s00464-015-4184-z.
18. Петерсон Б.Е., Чиссов Б.И., Авдеев Г.И. Ранняя онкологическая патология. Медицина. 1985; 320.
19. Endoscopic Classification Review Group. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy*. 2005; 37 (6): 570–578.
20. Lee J.H., Min Y.W., Lee J.H., Kim E.R., Lee H., Min B.H., Kim J.J., Jang K.T., Kim K.M., Park C.K. Diagnostic group classifications of gastric neoplasms by endoscopic resection criteria before and after treatment: real-world experience. *Surg Endosc*. 2016 Sep; 30 (9): 3987–93. doi: 10.1007/s00464-015-4710-z.
21. Gotoda T., Iwasaki M., Kusano C., Seewald S., Oda I. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. *Br J Surg*. 2010 Jun; 97 (6): 868–71. doi: 10.1002/bjs.7033.
22. Hasuike N., Ono H., Boku N., Mizusawa J., Takizawa K., Fukuda H., Oda I., Doyama H., Kaneko K., Hori S., Iishi H., Kurokawa Y., Muto M., Gastrointestinal Endoscopy Group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG-GIESG). A non-randomized confirmatory trial of an expanded indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer (cT1a): the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0607). *Gastric Cancer*. 2017 Feb 21. doi: 10.1007/s10120-017-0704-y.
23. Kim Y.H., Kim J.H., Kim H., Kim H., Lee Y.C., Lee S.K., Shin S.K., Park J.C., Chung H.S., Park J.J., Youn Y.H., Park H., Noh S.H., Choi S.H. Is the recent WHO histological classification for gastric cancer helpful for application to endoscopic resection? *Gastric Cancer*. 2016 Jul; 19 (3): 869–75. doi: 10.1007/s10120-015-0538-4.
24. Lee I.S., Lee S., Park Y.S., Gong C.S., Yook J.H., Kim B.S. Applicability of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer: Mixed histology of poorly differentiated adenocarcinoma and signet ring cell carcinoma is a worse predictive factor of nodal metastasis. *Surg Oncol*. 2017 Mar; 26 (1): 8–12. doi: 10.1016/j.suronc.2016.12.001
25. Imamura T., Komatsu S., Ichikawa D., Kawaguchi T., Kosuga T., Okamoto K., Konishi H., Shiozaki A., Fujiwara H., Otsuji E. Early signet ring cell carcinoma of the stomach is related to favorable prognosis and low incidence of lymph node metastasis. *J Surg Oncol*. 2016 Oct; 114 (5): 607–612. doi: 10.1002/jso.24377.
26. Tan D., Lauwers G. *Gastric Cancer*. Lippincott Williams & Wilkins. 2011; 348.
27. Farinati F., Rugge M., Di Mario F., Valiante F., Baffa R. Early and advanced gastric cancer in the follow-up of moderate and severe gastric dysplasia patients. A prospective study. I.G.G.E.D.–Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Endoscopy*. 1993 May; 25 (4): 261–4.
28. Ryu D.G., Choi C.W., Kang D.H., Kim H.W., Park S.B., Kim S.J., Nam H.S. Clinical outcomes of endoscopic submucosa dissection for high-grade dysplasia from endoscopic forceps biopsy. *Gastric Cancer*. 2017 Jul; 20 (4): 671–678. doi: 10.1007/s10120-016-0665-6.
29. Fertitta A.M., Comin U., Terruzzi V., Minoli G., Zambelli A., Canatelli G., Bodini P., Bertoli G., Negri R., Brunati S. Clinical significance of gastric dysplasia: a multicenter follow-up study. *Gastrointestinal Endoscopic Pathology Study Group. Endoscopy*. 1993; 25 (4): 265–268.
30. Borchardt H., Borrmann R., Christeller E., Dietrich A., Fischer W., Gierke E.V., Mayer E. *Verdauungsschlauch: Dritter Teil*. Softcover reprint of the original 1st ed. 1929 edition. Berlin: Springer. 2012; 1076.
31. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg*. 1981 Mar; 11 (2): 127–39.
32. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011 Jun; 14 (2): 101–12. doi: 10.1007/s10120-011-0041-5.
33. Ohta H., Noguchi Y., Takagi K., Nishi M., Kajitani T., Kato Y. Early gastric carcinoma with special reference to macroscopic classification. *Cancer*. 1987 Sep 1; 60 (5): 1099–106.
34. Ohara Y., Toshikuni N., Matsueda K., Mouri H., Yamamoto H. The superficial elevated and depressed lesion type is an independent factor associated with non-curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Surg Endosc*. 2016; 30 (11): 4880–88.
35. Abe S., Oda I., Shimazu T., Kinjo T., Tada K., Sakamoto T., Kusano C., Gotoda T. Depth-predicting score for differentiated early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2011; 14 (1): 35–40.
36. Nakamura T., Yao T., Kakeji Y., Anai H., Morita M., Oda Y., Maehara Y. Depressed type of intramucosal differentiated-type gastric cancer has high cell proliferation and reduced apoptosis compared with the elevated type. *Gastric Cancer*. 2013 Jan; 16 (1): 94–9. doi: 10.1007/s10120-012-0152-7.
37. Собин Л.Х. TNM. Классификация злокачественных опухолей. Логосфера, 2011; 22.
38. Антонович В.Б. Рентгенодиагностика заболеваний пищевода, желудка, кишечника. М.: Медицина, 1987; 400.
39. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. Амстердам, 1993; 362.
40. Park K., Jang G., Baek S., Song H. Usefulness of combined PET/CT to assess regional lymph node involvement in gastric cancer. *Tumori*. 2014 Mar-Apr; 100 (2): 201–6. doi: 10.1700/1491.16415.
41. Park Y.M., Cho E., Kang H.Y., Kim J.M. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc*. 2011 Aug; 25 (8): 2666–77. doi: 10.1007/s00464-011-1627-z.
42. Park J.H., Lee S.H., Park J.M., Park C.S., Park K.S., Kim E.S., Cho K.B. Prediction of the indication criteria for endoscopic resection of early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 21; 21 (39): 11160–7. doi: 10.3748/wjg.v21.i39.11160.
43. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965; 64: 31–49.
44. Chen Y.C., Fang W.L., Wang R.F., Liu C.A., Yang M.H., Lo S.S., Wu C.W., Li A.F., Shyr Y.M., Huang K.H. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2016 Jan; 22 (1): 197–202. doi: 10.1007/s12253-015-9996-6.
45. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO classification of tumours of the digestive system. World Health Organization, Lyon: IARC Press, 2010; 417.
46. Lewin K.J., Appelman H.D. Morphological variants of gastric adenocarcinoma. *Tumors Esophagus Stomach. Armed Forces Inst. Pathol. Wash. DC*. 1996; 313–317.
47. Everett S.M., Axon A.T.R. Early gastric cancer in Europe. *Gut*. 1997; 41 (2): 142–150.
48. Ming S.C. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer*. 1977; 39 (6): 2475–2485.
49. Nagayo T. Microscopical cancer of the stomach: a study on histogenesis of gastric carcinoma. *Int J Cancer*. 1975 Jul 15; 16 (1): 52–60.
50. Grundmann E., Schlake W. Histological classification of gastric cancer from initial to advanced stages. *Pathol Res Pract*. 1982; 173 (3): 260–74.
51. Kodama Y., Inokuchi K., Soejima K., Matsusaka T., Okamura T. Growth patterns and prognosis in early gastric carcinoma. Superficially spreading and penetrating growth types. *Cancer*. 1983 Jan 15; 51 (2): 320–6.
52. Goseki N., Takizawa T., Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut*. 1992 May; 33 (5): 606–12.
53. Hamilton S.R., Aaltonen L.A. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Geneva WHO, IARC Press, Lyon 2000; 103–19.
54. Fang C., Shi J., Sun Q., Gold J.S., Xu G.F., Liu W.J., Zou X.P., Huang Q. Risk factors of lymph node metastasis in early gastric carcinomas diagnosed by WHO criteria in 379 Chinese patients. *J Dig Dis*. 2016; 17 (8): 526–537.
55. Huang Q., Fang C., Shi J., Sun Q., Wu H., Gold J.S., Weber H.C., Guan W., Zhang Y., Yu C., Zou X., Mashimo H. Differences in Clinicopa-

thology of Early Gastric Carcinoma between Proximal and Distal Location in 438 Chinese Patients. *Sci Rep*. 2015 Aug 27; 5: 13439. doi: 10.1038/srep13439.

56. Lee H.J., Kim G.H., Park D.Y., Lee B.E., Jeon H.K., Jhi J.H., Song G.A. Is endoscopic submucosal dissection safe for papillary adenocarcinoma of the stomach? *World J. Gastroenterol*. 2015; 21 (13): 3944–3952. doi: 10.3748/wjg.v21.i13.3944.

57. Huang Q., Zou X. Clinicopathology of Early Gastric Carcinoma: An Update for Pathologists and Gastroenterologists. *Gastrointest Tumors*. 2017 Mar; 3 (3–4): 115–124. doi: 10.1159/000456005.

58. Lee J.H., Choi I.J., Kook M.C., Nam B.H., Kim Y.W., Ryu K.W. Risk factors for lymph node metastasis in patients with early gastric cancer and signet ring cell histology. *Br J Surg*. 2010 May; 97 (5): 732–6. doi: 10.1002/bjs.6941.

59. Yoo C.H., Park S.J., Park M.I., Moon W., Kim H.H., Lee J.S., Song J.Y., Jang H.K. Submucosal tumor-like early-stage mucinous gastric carcinoma: a case study. *Korean J Gastroenterol*. 2013 Aug 25; 62 (2): 122–5.

60. Adachi Y., Yasuda K., Inomata M., Shiraishi N., Kitano S., Sugimachi K. Clinicopathologic study of early-stage mucinous gastric carcinoma. *Cancer*. 2001 Feb 15; 91 (4): 698–703.

61. Caruso R.A. The histogenesis of mucinous adenocarcinoma of the stomach from observations in early gastric cancer. *Ann Diagn Pathol*. 1999 Jun; 3 (3): 160–4.

62. Fang W.L., Wu C.W., Lo S.S., Chen J.H., Hsieh M.C., Shen K.H., Li A.F., Tai L.C., Lui W.Y. Mucin-producing gastric cancer: clinicopathological difference between signet ring cell carcinoma and mucinous carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2009 Jul-Aug; 56 (93): 1227–31.

63. Shin D.H., Kim G.H., Lee B.E., Lee J.W., Ha D.W., Jeon H.K., Baek D.H., Song G.A., Ahn S.J., Park D.Y. Clinicopathologic features of early gastric carcinoma with lymphoid stroma and feasibility of endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc*. 2017 Apr 13. doi: 10.1007/s00464-017-5470-8.

64. Lim H., Lee I.S., Lee J.H., Park Y.S., Kang H.J., Na H.K., Ahn J.Y., Kim D.H., Choi K.D., Song H.J., Lee G.H., Jung H.Y., Kim J.H., Kim B.S., Yook J.H., Kim B.S. Clinical application of early gastric carcinoma with lymphoid stroma based on lymph node metastasis status. *Gastric Cancer*. 2017 Feb 15. doi: 10.1007/s10120-017-0703-z.

65. Huh C.W., Jung D.H., Kim H., Kim H., Youn Y.H., Park H., Kim J.W., Choi S.H., Noh S.H., Kim J.H. Clinicopathologic features of gastric carcinoma with lymphoid stroma in early gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2016 Nov; 114 (6): 769–772. doi: 10.1002/jso.24385.

66. Lim J.H., Kim S.G., Choi J., Im J.P., Kim J.S., Jung H.C. Risk factors for synchronous or metachronous tumor development after endoscopic resection of gastric neoplasms. *Gastric Cancer*. 2015; 18 (4): 817–823. doi: 10.1007/s10120-014-0438-z.

67. Kim Y.H., Park J.H., Park C.K., Kim J.H., Lee S.K., Lee Y.C., Noh S.H., Kim H. Histologic purity of signet ring cell carcinoma is a favorable risk factor for lymph node metastasis in poorly cohesive, submucosa-invasive early gastric carcinoma. *Gastric Cancer*. 2017 Jul; 20 (4): 583–590. doi: 10.1007/s10120-016-0645-x.

68. Pyo J.H., Lee H., Min B.H., Lee J.H., Choi M.G., Lee J.H., Sohn T.S., Bae J.M., Kim K.M., Yeon S., Jung S.H., Kim J.J., Kim S. Early gastric cancer with a mixed-type Lauren classification is more aggressive and exhibits greater lymph node metastasis. *J Gastroenterol*. 2017; 52 (5): 594–601. doi: 10.1007/s00535-016-1254-5.

69. Pyo J.H., Ahn S., Lee H., Min B.H., Lee J.H., Shim S.G., Choi M.G., Lee J.H., Sohn T.S., Bae J.M., Kim K.M., Yeon S., Jung S.H., Kim J.J., Kim S. Clinicopathological Features and Prognosis of Mixed-Type T1a Gastric Cancer Based on Lauren's Classification. *Ann Surg Oncol*. 2016 Dec; 23 (Suppl 5): 784–91.

70. Hwang C.S., Ahn S., Lee B.E., Lee S.J., Kim A., Choi C.I., Kim D.H., Jeon T.Y., Kim G.H., Song G.A., Park D.Y. Risk of lymph node

metastasis in mixed-type early gastric cancer determined by the extent of the poorly differentiated component. *World J. Gastroenterol*. 2016; 22 (15): 4020–6. doi: 10.3748/wjg.v22.i15.4020.

71. Han J.P., Hong S.J., Kim H.K. Long-term outcomes of early gastric cancer diagnosed as mixed adenocarcinoma after endoscopic submucosal dissection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb; 30 (2): 316–20. doi: 10.1111/jgh.12838.

72. Park H.K., Lee K.Y., Yoo M.W., Hwang T.S., Han H.S. Mixed Carcinoma as an Independent Prognostic Factor in Submucosal Invasive Gastric Carcinoma. *J Korean Med Sci*. 2016 Jun; 31 (6): 866–72. doi: 10.3346/jkms.2016.31.6.866.

73. Shim C.N., Chung H., Park J.C., Lee H., Shin S.K., Lee S.K., Lee Y.C. Early gastric cancer with mixed histology predominantly of differentiated type is a distinct subtype with different therapeutic outcomes of endoscopic resection. *Surg Endosc*. 2015 Jul; 29 (7): 1787–94. doi: 10.1007/s00464-014-3861-7.

74. Carriaga M.T., Henson D.E. The histologic grading of cancer. *Cancer*. 1995; 75 (1): 406–421.

75. Saragoni L., Gaudio M., Morgagni P., Folli S., Vio A., Scarpi E., Saragoni A. The role of growth patterns, according to Kodama's classification, and lymph node status, as important prognostic factors in early gastric cancer: analysis of 412 cases. *Gastric Cancer*. 2000 Dec 27; 3 (3): 134–140.

76. Saragoni L., Morgagni P., Gardini A., Marfisi C., Vittimberga G., Garcea D., Scarpi E. Early gastric cancer: diagnosis, staging, and clinical impact. Evaluation of 530 patients. New elements for an updated definition and classification. *Gastric Cancer*. 2013 Oct; 16 (4): 549–54. doi: 10.1007/s10120-013-0233-2.

77. Zhao B.W., Chen Y.M., Jiang S.S., Chen Y.B., Zhou Z.W., Li Y.F. Lymph Node Metastasis, a Unique Independent Prognostic Factor in Early Gastric Cancer. *PLoS One*. 2015 Jul 8; 10 (7): e0129531. doi: 10.1371/journal.pone.0129531.

78. Белоус Т.А. Клиническая морфология начального рака желудка. [Автореф. дис. ... канд. мед. наук]. [Москва]: 1998; 180.

79. Sekiguchi M., Oda I., Taniguchi H., Suzuki H., Morita S., Fukagawa T., Sekine S., Kushima R., Katai H. Risk stratification and predictive risk-scoring model for lymph node metastasis in early gastric cancer. *J. Gastroenterol*. 2016; 51 (10): 961–970. doi: 10.1007/s00535-016-1180-6.

80. Monahan K.J., Hopkins L. Diagnosis and Management of Hereditary Gastric Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2016; 205: 45–60. doi: 10.1007/978-3-319-29998-3_4.

81. Brandão C., Dinis-Ribeiro M. Early diagnosis of hereditary diffuse gastric cancer: (not only) an endoscopic challenge! *Endosc Int Open*. 2016 Dec; 4 (12): E1311E1312.

82. Fujita H., Lennerz J.K., Chung D.C., Patel D., Deshpande V., Yoon S.S., Lauwers G.Y. Endoscopic surveillance of patients with hereditary diffuse gastric cancer: biopsy recommendations after topographic distribution of cancer foci in a series of 10 CDH1-mutated gastrectomies. *Am J Surg Pathol*. 2012 Nov; 36 (11): 1709–17. doi: 10.1097/PAS.0b013e31826ca204.

83. Fitzgerald R.C., Hardwick R., Huntsman D., Carneiro F., Guilford P., Blair V., Chung D.C., Norton J., Ragunath K., Van Krieken J.H., Derryhouse S., Caldas C.; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet*. 2010 Jul; 47 (7): 436–44. doi: 10.1136/jmg.2009.074237.

84. Hüneburg R., Marwitz T., van Heteren P., Weismüller T.J., Trebicka J., Adam R., Nattermann J. Chromoendoscopy in combination with random biopsies does not improve detection of gastric cancer foci in CDH1 mutation positive patients. *Endosc. Int. Open*. 2016; 04 (12): E1305–E1310.

Поступила 7.08.17

Принята в печать 7.09.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пирогов Сергей Сергеевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения, МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ (г. Москва, Россия). E-mail: pirogov@mail.ru. SPIN-код: 7812-5502.

Соколов Виктор Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий эндоскопическим отделением, МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ (г. Москва, Россия). E-mail: profvvs@bk.ru.

Беляков Михаил Михайлович, врач патологоанатомического отделения отдела патоморфологии, МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ (г. Москва, Россия). E-mail: mephstophel_ru@yahoo.com.

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ (г. Москва, Россия). karpin@mail.ru. SPIN-код: 1759-8101

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

EARLY GASTRIC CANCER: THE MODERN OPINION

S.S. Pirogov, V.V. Sokolov, M.M. Belyakov, A.D. Kaprin

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, branch of National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russia

3, 2nd Botkinsky proezd, 125284-Moscow, Russia. E-mail: pirogov@mail.ru

Abstract

The review presents the clinical and morphological characteristics of early gastric cancer. According to the most recent concepts, early gastric cancer is considered as endoscopically resectable cancer with good prognosis. Currently, early gastric cancer is defined as non-invasive high-grade intraepithelial neoplasia (severe dysplasia) and well-differentiated adenocarcinoma with intramucosal (T1a) and/or minor submucosal (T1b1) invasion as well as poorly cohesive carcinoma, including signet-ring cell carcinoma, confined to the gastric mucosa (≤ 3 cm) without ulceration. Most authors consider that early gastric cancer should be characterized by the absence of regional lymph nodes (N0) and distant metastasis (M0). Early gastric cancer should be classified according to the macroscopic criteria proposed by the Japanese Society of Gastroenterological Endoscopy or the revised version of the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract as well as according to the World Health Organization classification and the recommendations of the Japanese Gastric Cancer Association. It is important to evaluate lymphovascular invasion in all early gastric cancer cases because of high risk of local metastases. Moreover, cases with mixed-type early gastric cancer (differentiated and undifferentiated components) need to be carefully examined, as they are high-metastatic potential lesions. The review considers predictive criteria for assessing the risk of regional metastasis in early gastric cancer. Cases of hereditary diffuse gastric cancer caused by CDH1 gene mutations have been also analyzed. A literature review have allowed us to give recommendations on the risk stratification and the choice of an adequate treatment in patients with early gastric cancer.

Key words: early gastric cancer, definition, classification, carcinoma in situ, high-grade dysplasia, intraepithelial neoplasia.

REFERENCES

1. Kolobaev I.V. The optimal extent of lymph node dissection for early gastric cancer [PhD thesis]. [Moscow]. 2009. 105. [in Russian]
2. Turkin I.N., Davydov M.I. What does determine the extent of lymph node dissection for early gastric cancer? Siberian Journal of Oncology. 2013; 2(56): 12–17. [in Russian]
3. Skoropad V.Yu., Berdov B.A. Early gastric cancer (pT1): clinical and morphological characteristics and surgical treatment outcomes. Annals of Surgery. 2003; 4: 30–36. [in Russian]
4. Lambert R. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest. Endosc. 2003; 58 (6 Suppl): S3–43.
5. Hata W., Gotoda T., Oyama T., Kawata N., Takahashi A., Yoshifuku Y., Hoteya S., Nakagawa M., Hirano M., Esaki M., Matsuda M., Ohnita K., Yamanouchi K., Yoshida M., Dohi O., Takada J., Tanaka K., Yamada S., Tsuji T., Ito H., Hayashi Y., Nakaya N., Nakamura T., Shimosegawa T. A Scoring System to Stratify Curability after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: “eCura system”. Am J Gastroenterol. 2017 Jun; 112 (6): 874–881. doi: 10.1038/ajg.2017.95.
6. Gotoda T., Yanagisawa A., Sasako M., Ono H., Nakanishi Y., Shimoda T., Kato Y. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. Gastric Cancer. 2000 Dec; 3 (4): 219–225.
7. Isozaki H., Okajima K., Ichinona T., Fujii K., Nomura E., Izumi N., Ohshima T. Distant lymph node metastasis of early gastric cancer. Surg. Today. 1997; 27 (7): 600–605.
8. Abe S., Oda I., Nakajima T., Suzuki H., Nonaka S., Yoshinaga S., Sekine S., Taniguchi H., Kushima R., Iwasa S., Saito Y., Katai H. A case of local recurrence and distant metastasis following curative endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. Gastric Cancer. 2015; 18 (1): 188–192. doi: 10.1007/s10120-014-0341-7.
9. Han S., Hsu A., Wassef W.Y. An update in the endoscopic management of gastric cancer. Curr Opin Gastroenterol. 2016; 32 (6): 492–500.
10. Cesaretti M., Zarzavadjian L.E., Bian A. In vivo medical imaging technologies: new possibility in diagnosis of gastric cancer. Minerva Chir. 2016; 71 (4): 270–277.
11. Sumiyama K. Past and current trends in endoscopic diagnosis for early stage gastric cancer in Japan. Gastric Cancer. 2017; 20 (S1): 20–27. doi: 10.1007/s10120-016-0659-4.
12. Murakami T., Iwanami E., Yasui A., Watanabe H., Chai S. The newest problems in the diagnosis of early stomach cancer. Rinsho Geka. 1962 May; 17: 321–30.
13. Yoshimori M. The natural history of early gastric cancer. Jpn. J. Clin. Oncol. 1989; 19 (2): 89–93.
14. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). Gastric Cancer. 2017 Jan; 20 (1): 1–19. doi: 10.1007/s10120-016-0622-4.
15. Ajani J.A., D’Amico T.A., Almhanna K., Bentrem D.J., Chao J., Das P., Denlinger C.S., Fanta P., Farjah F., Fuchs C.S., Gerdes H., Gibson M., Glasgow R.E., Hayman J.A., Hochwald S., Hofstetter W.L., Ilson D.H., Jaroszewski D., Johung K.L., Keswani R.N., Kleinberg L.R., Korn W.M., Leong S., Linn C., Lockhart A.C., Ly Q.P., Mulcahy M.F., Orringer M.B., Perry K.A., Poultsides G.A., Scott W.J., Strong V.E., Washington M.K., Weksler B., Willett C.G., Wright C.D., Zelman D., McMillian N., Sundar H. Gastric cancer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2016; 14 (10): 1286–1312.
16. Tanabe S., Hirabayashi S., Oda I., Ono H., Nashimoto A., Isobe Y., Nunobe S. Gastric cancer treated by endoscopic submucosal dissection or endoscopic mucosal resection in Japan from 2004 through 2006: JGCA nationwide registry conducted in 2013. Gastric Cancer. 2017 Feb 15. doi: 10.1007/s10120-017-0699-4.
17. Barreto S.G., Windsor J.A. Redefining early gastric cancer. Surg Endosc. 2016 Jan; 30 (1): 24–37. doi: 10.1007/s00464-015-4184-z.
18. Peterson B.E., Chissov V.I., Avdeev G.I. Early oncological pathology. Ранняя онкологическая патология. Moscow; 1985: 320. [in Russian]
19. Endoscopic Classification Review Group. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. Endoscopy. 2005; 37 (6): 570–578.
20. Lee J.H., Min Y.W., Lee J.H., Kim E.R., Lee H., Min B.H., Kim J.J., Jang K.T., Kim K.M., Park C.K. Diagnostic group classifications of gastric neoplasms by endoscopic resection criteria before and after treatment: real-world experience. Surg Endosc. 2016 Sep; 30 (9): 3987–93. doi: 10.1007/s00464-015-4710-z.
21. Gotoda T., Iwasaki M., Kusano C., Seewald S., Oda I. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. Br J Surg. 2010 Jun; 97 (6): 868–71. doi: 10.1002/bjs.7033.
22. Hasuike N., Ono H., Boku N., Mizusawa J., Takizawa K., Fukuda H., Oda I., Doyama H., Kaneko K., Hori S., Iishi H., Kurokawa Y., Muto M.,

- Gastrointestinal Endoscopy Group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG-GIESG).* A non-randomized confirmatory trial of an expanded indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer (cT1a): the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0607). *Gastric Cancer*. 2017 Feb 21. doi: 10.1007/s10120-017-0704-y.
23. Kim Y.H., Kim J.H., Kim H., Kim H., Lee Y.C., Lee S.K., Shin S.K., Park J.C., Chung H.S., Park J.J., Youn Y.H., Park H., Noh S.H., Choi S.H. Is the recent WHO histological classification for gastric cancer helpful for application to endoscopic resection? *Gastric Cancer*. 2016 Jul; 19 (3): 869–75. doi: 10.1007/s10120-015-0538-4.
24. Lee I.S., Lee S., Park Y.S., Gong C.S., Yook J.H., Kim B.S. Applicability of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer: Mixed histology of poorly differentiated adenocarcinoma and signet ring cell carcinoma is a worse predictive factor of nodal metastasis. *Surg Oncol*. 2017 Mar; 26 (1): 8–12. doi: 10.1016/j.suronc.2016.12.001
25. Imamura T., Komatsu S., Ichikawa D., Kawaguchi T., Kosuga T., Okamoto K., Konishi H., Shiozaki A., Fujiwara H., Otsuji E. Early signet ring cell carcinoma of the stomach is related to favorable prognosis and low incidence of lymph node metastasis. *J Surg Oncol*. 2016 Oct; 114 (5): 607–612. doi: 10.1002/jso.24377.
26. Tan D., Lauwers G. *Gastric Cancer*. Lippincott Williams & Wilkins. 2011; 348.
27. Farinati F., Rugge M., Di Mario F., Valiante F., Baffa R. Early and advanced gastric cancer in the follow-up of moderate and severe gastric dysplasia patients. A prospective study. I.G.G.E.D.--Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Endoscopy*. 1993 May; 25 (4): 261–4.
28. Ryu D.G., Choi C.W., Kang D.H., Kim H.W., Park S.B., Kim S.J., Nam H.S. Clinical outcomes of endoscopic submucosa dissection for high-grade dysplasia from endoscopic forceps biopsy. *Gastric Cancer*. 2017 Jul; 20 (4): 671–678. doi: 10.1007/s10120-016-0665-6.
29. Ferritti A.M., Comin U., Terruzzi V., Minoli G., Zambelli A., Cannatelli G., Bodini P., Bertoli G., Negri R., Brunati S. Clinical significance of gastric dysplasia: a multicenter follow-up study. *Gastrointestinal Endoscopic Pathology Study Group*. *Endoscopy*. 1993; 25 (4): 265–268.
30. Borchardt H., Borrmann R., Christeller E., Dietrich A., Fischer W., Gierke E.V., Mayer E. *Verdauungsschlauch: Dritter Teil*. Softcover reprint of the original 1st ed. 1929 edition. Berlin: Springer. 2012; 1076.
31. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg*. 1981 Mar; 11 (2): 127–39.
32. *Japanese Gastric Cancer Association*. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011 Jun; 14 (2): 101–12. doi: 10.1007/s10120-011-0041-5.
33. Ohta H., Noguchi Y., Takagi K., Nishi M., Kajitani T., Kato Y. Early gastric carcinoma with special reference to macroscopic classification. *Cancer*. 1987 Sep 1; 60 (5): 1099–106.
34. Ohara Y., Toshikuni N., Matsueda K., Mouri H., Yamamoto H. The superficial elevated and depressed lesion type is an independent factor associated with non-curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Surg Endosc*. 2016; 30 (11): 4880–88.
35. Abe S., Oda I., Shimazu T., Kinjo T., Tada K., Sakamoto T., Kusano C., Gotoda T. Depth-predicting score for differentiated early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2011; 14 (1): 35–40.
36. Nakamura T., Yao T., Kakeji Y., Anai H., Morita M., Oda Y., Maehara Y. Depressed type of intramucosal differentiated-type gastric cancer has high cell proliferation and reduced apoptosis compared with the elevated type. *Gastric Cancer*. 2013 Jan; 16 (1): 94–9. doi: 10.1007/s10120-012-0152-7.
37. Sobin L.Kh. TNM. Classification of malignant tumors. Moscow, 2011; 22. [in Russian]
38. Antonovich V.B. X-ray diagnosis of diseases of the esophagus, stomach, intestines. Moscow, 1987; 400. [in Russian]
39. Aruin L.I., Grigor'ev P.Ya., Isakov V.A., Yakovenko E.P. Chronic gastritis. Amsterdam, 1993; 362. [in Russian]
40. Park K., Jang G., Baek S., Song H. Usefulness of combined PET/CT to assess regional lymph node involvement in gastric cancer. *Tumori*. 2014 Mar-Apr; 100 (2): 201–6. doi: 10.1700/1491.16415.
41. Park Y.M., Cho E., Kang H.Y., Kim J.M. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc*. 2011 Aug; 25 (8): 2666–77. doi: 10.1007/s00464-011-1627-z.
42. Park J.H., Lee S.H., Park J.M., Park C.S., Park K.S., Kim E.S., Cho K.B. Prediction of the indication criteria for endoscopic resection of early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 21; 21 (39): 11160–7. doi: 10.3748/wjg.v21.i39.11160.
43. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965; 64: 31–49.
44. Chen Y.C., Fang W.L., Wang R.F., Liu C.A., Yang M.H., Lo S.S., Wu C.W., Li A.F., Shyr Y.M., Huang K.H. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2016 Jan; 22 (1): 197–202. doi: 10.1007/s12253-015-9996-6.
45. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO classification of tumours of the digestive system. World Health Organization, Lyon: IARC Press, 2010; 417.
46. Lewin K.J., Appelman H.D. Morphological variants of gastric adenocarcinoma. *Tumors Esophagus Stomach*. Armed Forces Inst. Pathol. Wash. DC. 1996; 313–317.
47. Everett S.M., Axon A.T.R. Early gastric cancer in Europe. *Gut*. 1997; 41 (2): 142–150.
48. Ming S.C. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer*. 1977; 39 (6): 2475–2485.
49. Nagayo T. Microscopical cancer of the stomach a study on histogenesis of gastric carcinoma. *Int J Cancer*. 1975 Jul 15; 16 (1): 52–60.
50. Grundmann E., Schlake W. Histological classification of gastric cancer from initial to advanced stages. *Pathol Res Pract*. 1982; 173 (3): 260–74.
51. Kodama Y., Inokuchi K., Soejima K., Matsusaka T., Okamura T. Growth patterns and prognosis in early gastric carcinoma. Superficially spreading and penetrating growth types. *Cancer*. 1983 Jan 15; 51 (2): 320–6.
52. Goseki N., Takizawa T., Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut*. 1992 May; 33 (5): 606–12.
53. Hamilton S.R., Aaltonen L.A. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Geneva WHO, IARC Press, Lyon 2000; 103–19.
54. Fang C., Shi J., Sun Q., Gold J.S., Xu G.F., Liu W.J., Zou X.P., Huang Q. Risk factors of lymph node metastasis in early gastric carcinomas diagnosed by WHO criteria in 379 Chinese patients. *J Dig Dis*. 2016; 17 (8): 526–537.
55. Huang Q., Fang C., Shi J., Sun Q., Wu H., Gold J.S., Weber H.C., Guan W., Zhang Y., Yu C., Zou X., Mashimo H. Differences in Clinicopathology of Early Gastric Carcinoma between Proximal and Distal Location in 438 Chinese Patients. *Sci Rep*. 2015 Aug 27; 5: 13439. doi: 10.1038/srep13439.
56. Lee H.J., Kim G.H., Park D.Y., Lee B.E., Jeon H.K., Jhi J.H., Song G.A. Is endoscopic submucosal dissection safe for papillary adenocarcinoma of the stomach? *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (13): 3944–3952. doi: 10.3748/wjg.v21.i13.3944.
57. Huang Q., Zou X. Clinicopathology of Early Gastric Carcinoma: An Update for Pathologists and Gastroenterologists. *Gastrointest Tumors*. 2017 Mar; 3 (3–4): 115–124. doi: 10.1159/000456005.
58. Lee J.H., Choi I.J., Kook M.C., Nam B.H., Kim Y.W., Ryu K.W. Risk factors for lymph node metastasis in patients with early gastric cancer and signet ring cell histology. *Br J Surg*. 2010 May; 97 (5): 732–6. doi: 10.1002/bjs.6941.
59. Yoo C.H., Park S.J., Park M.I., Moon W., Kim H.H., Lee J.S., Song J.Y., Jang H.K. Submucosal tumor-like early-stage mucinous gastric carcinoma: a case study. *Korean J Gastroenterol*. 2013 Aug 25; 62 (2): 122–5.
60. Adachi Y., Yasuda K., Inomata M., Shiraishi N., Kitano S., Sugimachi K. Clinicopathologic study of early-stage mucinous gastric carcinoma. *Cancer*. 2001 Feb 15; 91 (4): 698–703.
61. Caruso R.A. The histogenesis of mucinous adenocarcinoma of the stomach from observations in early gastric cancer. *Ann Diagn Pathol*. 1999 Jun; 3 (3): 160–4.
62. Fang W.L., Wu C.W., Lo S.S., Chen J.H., Hsieh M.C., Shen K.H., Li A.F., Tai L.C., Lui W.Y. Mucin-producing gastric cancer: clinicopathological difference between signet ring cell carcinoma and mucinous carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2009 Jul-Aug; 56 (93): 1227–31.
63. Shin D.H., Kim G.H., Lee B.E., Lee J.W., Ha D.W., Jeon H.K., Baek D.H., Song G.A., Ahn S.J., Park D.Y. Clinicopathologic features of early gastric carcinoma with lymphoid stroma and feasibility of endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc*. 2017 Apr 13. doi: 10.1007/s00464-017-5470-8.
64. Lim H., Lee I.S., Lee J.H., Park Y.S., Kang H.J., Na H.K., Ahn J.Y., Kim D.H., Choi K.D., Song H.J., Lee G.H., Jung H.Y., Kim J.H., Kim B.S., Yook J.H., Kim B.S. Clinical application of early gastric carcinoma with lymphoid stroma based on lymph node metastasis status. *Gastric Cancer*. 2017 Feb 15. doi: 10.1007/s10120-017-0703-z.
65. Huh C.W., Jung D.H., Kim H., Kim H., Youn Y.H., Park H., Kim J.W., Choi S.H., Noh S.H., Kim J.H. Clinicopathologic features of gastric carcinoma with lymphoid stroma in early gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2016 Nov; 114 (6): 769–772. doi: 10.1002/jso.24385.
66. Lim J.H., Kim S.G., Choi J., Im J.P., Kim J.S., Jung H.C. Risk factors for synchronous or metachronous tumor development after endoscopic resection of gastric neoplasms. *Gastric Cancer*. 2015; 18 (4): 817–823. doi: 10.1007/s10120-014-0438-z.
67. Kim Y.H., Park J.H., Park C.K., Kim J.H., Lee S.K., Lee Y.C., Noh S.H., Kim H. Histologic purity of signet ring cell carcinoma is a

favorable risk factor for lymph node metastasis in poorly cohesive, submucosa-invasive early gastric carcinoma. *Gastric Cancer*. 2017 Jul; 20 (4): 583–590. doi: 10.1007/s10120-016-0645-x.

68. Pyo J.H., Lee H., Min B.H., Lee J.H., Choi M.G., Lee J.H., Sohn T.S., Bae J.M., Kim K.M., Yeon S., Jung S.H., Kim J.J., Kim S. Early gastric cancer with a mixed-type Lauren classification is more aggressive and exhibits greater lymph node metastasis. *J Gastroenterol*. 2017; 52 (5): 594–601. doi: 10.1007/s00535-016-1254-5.

69. Pyo J.H., Ahn S., Lee H., Min B.H., Lee J.H., Shim S.G., Choi M.G., Lee J.H., Sohn T.S., Bae J.M., Kim K.M., Yeon S., Jung S.H., Kim J.J., Kim S. Clinicopathological Features and Prognosis of Mixed-Type T1a Gastric Cancer Based on Lauren's Classification. *Ann Surg Oncol*. 2016 Dec; 23 (Suppl 5): 784–91.

70. Hwang C.S., Ahn S., Lee B.E., Lee S.J., Kim A., Choi C.I., Kim D.H., Jeon T.Y., Kim G.H., Song G.A., Park D.Y. Risk of lymph node metastasis in mixed-type early gastric cancer determined by the extent of the poorly differentiated component. *World J. Gastroenterol*. 2016; 22 (15): 4020–6. doi: 10.3748/wjg.v22.i15.4020.

71. Han J.P., Hong S.J., Kim H.K. Long-term outcomes of early gastric cancer diagnosed as mixed adenocarcinoma after endoscopic submucosal dissection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb; 30 (2): 316–20. doi: 10.1111/jgh.12838.

72. Park H.K., Lee K.Y., Yoo M.W., Hwang T.S., Han H.S. Mixed Carcinoma as an Independent Prognostic Factor in Submucosal Invasive Gastric Carcinoma. *J Korean Med Sci*. 2016 Jun; 31 (6): 866–72. doi: 10.3346/jkms.2016.31.6.866.

73. Shim C.N., Chung H., Park J.C., Lee H., Shin S.K., Lee S.K., Lee Y.C. Early gastric cancer with mixed histology predominantly of differentiated type is a distinct subtype with different therapeutic outcomes of endoscopic resection. *Surg Endosc*. 2015 Jul; 29 (7): 1787–94. doi: 10.1007/s00464-014-3861-7.

74. Carriaga M.T., Henson D.E. The histologic grading of cancer. *Cancer*. 1995; 75 (1): 406–421.

75. Saragoni L., Gaudio M., Morgagni P., Folli S., Vio A., Scarpi E., Saragoni A. The role of growth patterns, according to Kodama's classification, and lymph node status, as important prognostic factors in early gastric cancer: analysis of 412 cases. *Gastric Cancer*. 2000 Dec 27; 3 (3): 134–140.

76. Saragoni L., Morgagni P., Gardini A., Marfisi C., Vittimberga G., Garcea D., Scarpi E. Early gastric cancer: diagnosis, staging, and clinical impact. Evaluation of 530 patients. New elements for an updated definition and classification. *Gastric Cancer*. 2013 Oct; 16 (4): 549–54. doi: 10.1007/s10120-013-0233-2.

77. Zhao B.W., Chen Y.M., Jiang S.S., Chen Y.B., Zhou Z.W., Li Y.F. Lymph Node Metastasis, a Unique Independent Prognostic Factor in Early Gastric Cancer. *PLoS One*. 2015 Jul 8; 10 (7): e0129531. doi: 10.1371/journal.pone.0129531.

78. Belous T.A. Clinical morphology of the initial stomach cancer. [Abstract of PhD thesis]. [Moscow]: 1998; 180. [in Russian]

79. Sekiguchi M., Oda I., Taniguchi H., Suzuki H., Morita S., Fukagawa T., Sekine S., Kushima R., Katai H. Risk stratification and predictive risk-scoring model for lymph node metastasis in early gastric cancer. *J. Gastroenterol*. 2016; 51 (10): 961–970. doi: 10.1007/s00535-016-1180-6.

80. Monahan K.J., Hopkins L. Diagnosis and Management of Hereditary Gastric Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2016; 205: 45–60. doi: 10.1007/978-3-319-29998-3_4.

81. Brandão C., Dinis-Ribeiro M. Early diagnosis of hereditary diffuse gastric cancer: (not only) an endoscopic challenge! *Endosc Int Open*. 2016 Dec; 4 (12): E1311E1312.

82. Fujita H., Lennerz J.K., Chung D.C., Patel D., Deshpande V., Yoon S.S., Lauwers G.Y. Endoscopic surveillance of patients with hereditary diffuse gastric cancer: biopsy recommendations after topographic distribution of cancer foci in a series of 10 CDH1-mutated gastrectomies. *Am J Surg Pathol*. 2012 Nov; 36 (11): 1709–17. doi: 10.1097/PAS.0b013e31826ca204.

83. Fitzgerald R.C., Hardwick R., Huntsman D., Carneiro F., Guilford P., Blair V., Chung D.C., Norton J., Ragunath K., Van Krieken J.H., Derryhouse S., Caldas C.; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet*. 2010 Jul; 47 (7): 436–44. doi: 10.1136/jmg.2009.074237.

84. Hüneburg R., Marwitz T., van Heteren P., Weismüller T.J., Trebicka J., Adam R., Nattermann J. Chromoendoscopy in combination with random biopsies does not improve detection of gastric cancer foci in CDH1 mutation positive patients. *Endosc. Int. Open*. 2016; 04 (12): E1305–E1310.

Received 7.08.17

Accepted 7.09.17

ABOUT THE AUTHORS

Sergey S. Pirogov, MD, PhD, lead staff research, endoscopy department, P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, branch of National Medical Radiology Research Center (Moscow, Russia). E-mail: pirogov@mail.ru. SPIN-code: 7812-5502.

Viktor V. Sokolov, Professor, MD, PhD, Head of Endoscopy Department, P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, branch of National Medical Radiology Research Center (Moscow, Russia). E-mail: profvvs@bk.ru.

Mikhail M. Belyakov, MD, Physician, Pathology Department, P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, branch of National Medical Radiology Research Center (Moscow, Russia). E-mail: mephistophel_ru@yahoo.com.

Andrey D. Kaprin, Professor, MD, PhD, Academician of RAS, Head of National Medical Radiology Research Center (Moscow, Russia). E-mail: kaprin@mail.ru. SPIN-code: 1759-8101.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Зырянов С.К., Сычев Д.А. Генетический полиморфизм цитокинов как предиктор фенотипической реализации хронического болевого синдрома в онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (5): 87–94. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-87-94

For citation: Bobrova O.P., Shnayder N.A., Petrova M.M., Zyryanov S.K., Sychev D.A. Cytokine gene polymorphisms as predictors of chronic pain syndrome in oncology. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (5): 87–94. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-87-94

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ЦИТОКИНОВ КАК ПРЕДИКТОР ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ОНКОЛОГИИ

О.П. Боброва^{1,2}, Н.А. Шнайдер¹, М.М. Петрова¹, С.К. Зырянов³, Д.А. Сычев⁴

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России, г. Красноярск, Россия¹

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: bor_351971@mail.ru¹

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»,
г. Красноярск, Россия²

660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16²

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия³

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6³

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава
России, г. Москва, Россия⁴

125993, г. Москва, л. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1⁴

Аннотация

Авторами представлен литературный обзор с использованием баз данных: MedLine, PubMed, НЭБ elibrary.ru, Wiley Online Library, Web of Science, Oxford University Press, SAGE Premier за 1995–2016 гг. с изложением результатов современных исследований о роли полиморфизма генов цитокинов в реализации хронического болевого синдрома онкологического генеза в России и за рубежом. Показана роль индивидуальных различий на основе генетического полиморфизма цитокинов и их рецепторов для проведения персонализированного обезболивающего и сопроводительного лечения в онкологии.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, онкология, однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), анальгетическая терапия, обзор, ФНО- α , IL-1, IL-6, IL-10, фармакогенетика, ноцицепция, цитокиновые рецепторы.

Высокая распространенность хронического болевого синдрома среди пациентов онкологического профиля, реализующегося под действием множества факторов, а также динамичный прирост фармакорезистентной боли у данной группы пациентов на современном этапе развития клинической онкологии предопределяют понимание сложных механизмов болевого синдрома, лежащих в основе формирования данной нозологической формы как необходимого условия эффективной и безопасной анальгетической терапии [1]. Известно, что повреждение периферических нейронов активирует каскад патофизиологических процессов, затрагивающих центральную и периферическую ноцицептивную систему, вызывая тем самым повышение болевой чувствительности [2]. У пациентов со злокачественными новообразованиями ноцицептивные рецепторы возбуждаются в ответ на воздействие воспалительных и продуцируемых самой опухолью альгогенов, усиливая выраженность

болевого синдрома [3]. Простагландины, эндотелин, ФНО- α , трансформирующий фактор роста (TGF), IL-1 и IL-6, эпидермальный фактор роста (ЭФР), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), внеклеточные ионы водорода (H⁺), эндотелин1 (ET1) – этиологические агенты, вызывающие активацию периферических афферентных нейронов, обеспечивающих первичную сенситизацию ноцицепторов [4, 5]. Развитие ацидоза, индуцированного продуктами метаболизма опухолевой ткани, также вызывает повреждение тканей и возбуждение сенсорных нейронов [5]. Таким образом, тумор-индуцированное повреждение периферических нейронов обусловливается механическим повреждением за счет сдавления опухолью и протеолитическим повреждением за счет выработки метаболитических продуктов, предопределяя тем самым воспалительный генез онкологической боли и прогрессирование основного заболевания [6]. Значимость иммунокомпетентных клеток, глияль-

ных клеток и клеток, составляющих гистологическую структуру самой опухоли, вырабатывающих цитокины, трудно переоценить в воспалительном генезе онкологической боли [7, 8]. Цитокины являются маркерами тканевого повреждения, которые можно условно разделить по генотипическим, морфологическим, фенотипическим характеристикам на про- (ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6) и противовоспалительные (ИЛ-10, ИЛ-4 и ФНО-бета) [9]. Интерферон гамма (IFN- γ), являясь также провоспалительным цитокином [7], представляет собой ключевой модулятор СВ2 каннабиноидных рецепторов. Активация СВ2 рецепторами глиальных клеток вносит свой вклад в формирование нейропатической боли. Наряду с известными физиологическими эффектами цитокины могут участвовать в пролиферации и ангиогенезе опухолевых клеток [9]. Самыми ранними цитокинами, вырабатываемыми в ответ на повреждение нейронов, являются ИЛ-1 β и ФНО- α , которые совместно с ИЛ-6 являются мощными активаторами циклооксигеназы-2 [10], приводящими к накоплению простагландинов, повреждению тканей и увеличению восприимчивости нейронов [7, 11]. Цитокины при раковой боли способствуют повышению чувствительности боли путем прямого клеточного воздействия или путем модуляции активности ноцицепторов [1, 9]. Известно около 50 лигандов цитокинов, обеспечивающих их взаимодействие с различными клетками организма. Условно лиганды подразделяются на CCL, CXС, CX3С, XC [12, 13]. Цитокиновые рецепторы широко представлены на лейкоцитах, нейронах и глиальных клетках [14]. Однако один лиганд может соединяться со многими типами рецепторов, расположенных в первичных афферентных нейронах или вторичных дорсальных ганглиях, влияя на передачу боли [15]. В результате повреждения нейронов, активации ионных каналов в мембранах спинальных ганглиев и нейронов дорсальных рогов может реализоваться не только ноцицептивный, но и нейропатический компонент боли [12, 16]. Основным механизмом, лежащим в основе развития нейропатического и ноцицептивного компонента боли, является цитокиновая индукция моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), действующего через рецептор CCR2, непосредственно вовлеченного в нейропатическую боль. CX3CL1 хемокин также участвует в патофизиологии нейропатической боли путем индуцирования ИЛ-1 и ИЛ-6. Цитокин ИЛ-1 β также участвует с другими цитокинами в генезе нейропатической боли [17]. CXCR3 имеет ключевое значение при развитии костной онкологической боли, действуя через внутриклеточный Akt-киназный и внеклеточный ERKкиназный сигнальные пути [18]. Известные на данный момент три варианта сплайсинга CXCR3 обеспечивают фенотипическую изменчивость болевого синдрома, что является предметом дальнейшего изучения [18].

Нами проанализированы доступные полнотекстовые публикации в российских и зарубежных базах данных, включая Научную электронную библиотеку (НЭБ) elibrary.ru, MedLine, PubMed, Wiley Online Library, Web of Science, Oxford University Press, SAGE Premier. Нас интересовали публикации за 10 лет (1996–2016 гг.), поиск которых осуществлялся по ключевым словам на русском (цитокин, фармакогенетика, однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), опухоль) и английском языках (cytokine, pharmacogenetics, singlenucleotidepolymorphisms (SNPs), tumor). Этот вид поиска по ключевым словам был оптимальным выбором.

В обзор были включены исследования в упомянутых выше базах данных с полным текстом, а также описания в виде тезисов (abstract), учитывая язык оригинального текста. Все найденные публикации подробно изучались. В список для последующего анализа включались только те материалы, которые удовлетворяли критериям поиска.

Локализация проанализированных нами генов цитокинов (интерлейкинов) и их рецепторов представлена в табл. 1. Сводные данные изучения одиночных нуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов, кодирующих известные цитокины и предопределяющих фенотипическую реализацию возникновения злокачественных новообразований (ЗНО), представлены в табл. 2.

Современные исследования показывают, что цитокины могут обуславливать индивидуальные различия болевого синдрома в онкологии, что объясняется наличием известных ОНП генов, из-

Таблица 1

Хромосомная локализация генов цитокинов и их рецепторов [12, 31, 42, 43]

Гены цитокинов	Локализация
Гены цитокинов	
<i>IL-1L</i>	2q13
<i>IL-1B</i>	2q13-21
<i>ФНО-α</i>	6p23-q12
<i>IL-10</i>	1q31-q32
<i>IL-6</i>	7p15.3
<i>IL-4</i>	5q23-31
<i>IFNg</i>	12q24.1
<i>IL-18</i>	11q22.2_q22.3
Гены рецепторов цитокинов	
<i>IFNgR1</i>	6p23-24
<i>IFNgR2</i>	21q22.1
<i>IL-6RB</i>	17
<i>IL-4RA</i>	16p12.1-11.2
<i>IL-10RA</i>	11q23
<i>IL-8RA</i>	2q35
<i>IL-8RB</i>	
Антагонист рецептора <i>IL-1RN</i>	2q13

Таблица 2

Ассоциация генетического полиморфизма интерлейкинов с риском развития злокачественных новообразований

Интерлейкин	ОНП	Функциональное значение
		Протективный эффект в отношении Т-клеточной лимфомы [44]
		Отсутствие связи полиморфизма с риском гепатоцеллюлярной карциномы у азиатов [25]
		Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у населения Китая [45]
<i>ФНО-α</i>	308G>A(rs1800629)	Риск плоскоклеточного рака пищевода и аденокарциномы пищевода [21]
		Гомозиготные (AA) и гетерозиготные (AG) носители имеют высокий риск колоректального рака в мексиканской популяции [46]
		Риск рака полости рта [22]
		Риск рака пищевода в китайской популяции [23]
	308G>A (rs1800629)	
	857C>T(rs1799724)	
<i>ФНО-α</i>	863 C>A(rs1800630)	Риск рака полости рта [21]
	1031T>C(rs1799964)	
	252A>G	
<i>ФНО-α</i>	ERCC1-8092	Риск развития ГЦК у населения Китая [45]
	1082GG(rs1800896)	Протективный эффект в отношении Т-клеточной лимфомы [44]
	819C>T	Риск рака желудка [27]
<i>IL10</i>	592C>A	Риск урологического рака для азиатов [47]
	1082 A>G(rs1800896)	Риск колоректального и урологического рака у жителей Восточной Азии [47, 48, 49]
	592C>A	Нет связи с риском развития немелкоклеточного рака легкого [24, 26]
<i>IL18</i>	607C(rs1946518)	Риск немелкоклеточного рака легкого в китайской популяции [32]
	251A>T(rs4073)	Риск рака поджелудочной железы [50]
<i>IL4</i>	590C>T(rs2243250)	Риск рака простаты [47]
	rs2243228	
<i>IL-4R</i>	rs2227284	Риск рака поджелудочной железы и рака шейки матки [51]
	rs2070874	
<i>IL6</i>	174G>C(rs1800795)	Снижение выживаемости пациентов, гомозиготных носителей генотипа GG, с колоректальной аденомой и раком желудка [52]
<i>IL-1RN</i>	2018T>C(rs419598)	Риск колоректального рака [46]
	CTLA4 / CT60-AA	
<i>IL-10</i>	CTLA4 / A49G-AA	Риск почечно-клеточной карциномы [49]

меняющих плазменный уровень интерлейкинов. Стойкая боль связана с подавленным настроением, нарушением сна, снижением качества жизни [19]. Несмотря на убедительные доказательства, что постоянная активация иммунных механизмов приводит к постоянной боли, существуют немногочисленные исследования, показывающие наличие ассоциаций между полиморфизмом в генах цитокинов и онкологической болью [20]. В настоящее время выявлено несколько полиморфизмов гена *TNF-α*, кодирующего ФНО-α: 1031 T>C, 863 C>A, 857 C>A, 851 C>T, 419 G>C, 376 G>A, 308 G>A, 238 G>A, 162 G>A и 49 G>A [21, 22, 23], определяющие риск развития ЗНО за счет модуляции экспрессии белка, приводящей к более высокому уровню ФНО-α [24]. В настоящее время ОНП 308G>A (rs1800629) гена *TNF-α* является единственным хорошо изученным ОНП, предопределяющим более высокую интенсивность болевого синдрома и снижение ответа опиоидных анальгетиков у пациентов с раком легких [9, 25], а также связанным с синдромом опухоль-обусловленной кахексии и усталостью. Так, у европеоидов, страдающих ра-

ком легкого, носителей *CC* генотипа по ОНП 837 T>C (rs5275) гена *TNF-α* отмечается более низкий риск формирования сильной боли в сравнении с носителями ОНП 308G>A (rs1800629) и 50 C>T (rs8904) гена *NFKB1A EX6*. При этом носительство протективного генотипа снижает риск сильной боли на 38 %. Это исследование показывает важность изучения роли полиморфизма генов воспаления в модуляции интенсивности боли [26]. Полиморфизм генов иммунного ответа *PTGS2*, *TNF-α*, *NFKB1A*, *IL6*, *IL8* ассоциирован со степенью интенсивности онкологической боли у пациентов с раком легкого [27]. В частности, ОНП rs5277 и rs1799964 генов *LTA* и *PTGS2* соответственно были связаны с интенсивностью болевого синдрома [26]. Полиморфизм гена *IL1β* также предопределяет различия в восприятии боли и изменения потребления морфина в послеоперационном периоде [10], развитие депрессии [28] и усталости [10, 28]. Повышение экспрессии *IL1β* вызывает периферическую гипералгезию, и, наоборот, введение антагониста рецептора ИЛ-1 вызывает блокирование ноцицептивной реакции [5, 28, 29].

С тяжелым бременем развития боли, депрессии и усталости у пациентов с ЗНО легких связаны ОНП следующих генов: *ENOS* (1474 T>A, rs1800783), *IL1BT* (аллель 31C, rs1143627), *TNFR2* (Met196Arg, rs1061622), *PTGS2* (837T>C, rs5275), *IL10RB* (Lys47Glu, rs2834167) [30] на фоне имеющих не генетических факторов (пол пациента, стадия ЗНО) [31, 32].

Носительство ОНП 174G>C (rs1800795) промотора гена *IL-6* связано с изменениями сывороточного уровня одноименного цитокина ИЛ-6. У гомозиготных носителей генотипа GG уровень продуцирования ИЛ-6 выше в сравнении с гомозиготными носителями генотипа CC. Большинство афроамериканцев (83,6 %) и латиноамериканцев (70,5 %) являются носителями гомозиготного генотипа GG, а европейцы в 45,5 % случаев являются носителями гетерозиготного генотипа GC. Пациенты с ЗНО, несущие аллель G (генотипы CG и GG), имеют меньшую продолжительность жизни, чем пациенты с генотипом CC. Также ОНП 174G>C гена *IL-6* связан с интенсивностью болевого синдрома у пациентов с немелкоклеточным раком легких и с суточной дозой морфина (больным с генотипом CC необходимы более высокие дозы морфина, чем больным с генотипами GC или GG) [33]. Для гомозиготных носителей генотипа GG также характерно сокращение выживаемости при сепсисе, аневризме аорты, колоректальной аденоме и раке желудка [34].

Показана ассоциация ОНП генов *IL6* (rs2069845), *IL13* (rs1295686) и *TNF-A* (rs18800610) с болью, усталостью, нарушением сна и депрессией у больных раком молочной железы (РМЖ) [19, 35], а также роль *IL-1* и *IL-8* в изменчивости ответа на боль и послеоперационное потребление морфина, развитие депрессии и усталости у больных раком

легкого [20]; ассоциация полиморфизмов генов *IL1B* (rs1143627) [36], *IL8* (rs4073) [37] и *TNF-A* (rs1800629) с сильной болью [20]; ассоциация полиморфизмов генов *IL1R1* (rs2110726) и *IL13* (rs1295686) с реализацией послеоперационной боли у больных РМЖ; носительство аллеля C по ОНП-маркеру rs11674595 гена *IL1R2* увеличивает риск развития тяжелой персистирующей послеоперационной боли у больных раком молочной железы [38, 39], что свидетельствует о важности исследования роли этих генов в генезе хронического болевого синдрома в онкофармакологии. Кроме того, генетический полиморфизм может быть прогностическим маркером развития нежелательных побочных реакций [40], например, ОНП rs1799964 гена *TNF-A* является прогностическим фактором развития орального мукозита на фоне проводимой химиотерапии у больных раком пищевода [41].

Заключение

Представленный обзор литературы свидетельствует о возможном влиянии генетического полиморфизма интерлейкинов на реализацию и интенсивность хронической боли (ноцицептивной, нейропатической) онкологического генеза, что имеет прогностическое значение и определяет интерес для проведения дальнейших исследований с целью изучения таргетного воздействия на основные мишени ноцицепции – цитокины и их рецепторы. Межиндивидуальные различия тяжелого бремени боли, раково-обусловленной слабости, депрессии и нейротоксичности опиоидов у онкобольных определяют клинический интерес к разработке персонализированного подхода к проведению анальгетической и сопроводительной терапии с целью сохранения качества жизни у больных со злокачественными новообразованиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Микаэлян М.Ф., Аджиенко В.Л. Концепции и проблемы лечения хронического болевого синдрома на современном этапе. Лекарственный вестник. 2016; 2 (62): 28–30.
2. Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л. Боль (практическое руководство для врачей). М.: Изд-во РАМН, 2011; 512.
3. Балашова Т.В., Андреева Н.А., Мнацаканяни Л.А., Котельникова А.Г., Долгунов А.М. Современные представления о патогенезе боли. Тихоокеанский медицинский журнал. 2012; 3: 13–16.
4. Wang X.B., Li Y.S., Li J., Han Y., Liu Z.D. Interleukin-8 -251A/T gene polymorphism and lung cancer susceptibility: a meta-analysis. J Cell Mol Med. 2015 Jun; 19 (6): 1218–22. doi: 10.1111/jcmm.12466.
5. Schmidt B.L., Hamamoto D.T., Simone D.A., Wilcox G.L. Mechanisms of cancer pain. J Mol Interv. 2010; 10 (3): 164–78. doi: 10.1124/mi.10.3.7.
6. Yoneda T., Hata K., Nakanishi M., Nagae M., Nagayama T., Wakabayashi H., Nishisho T., Sakurai T., Hiraga T. Involvement of acidic microenvironment in the pathophysiology of cancer-associated bone pain. Bone. 2011; 48 (1): 100–5. doi: 10.1016/j.bone.2010.07.009.
7. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010; 140(6): 88399. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
8. Мамвеева Л.В., Мосина Л.М. Роль цитокинов семейства интерлейкина-1 в желудочном канцерогенезе. Вестник РАМН. 2012; 11: 59–65.
9. Branford R., Droney J., Ross J.R. Opioid genetics: the key to personalized pain control? Clin Genet. 2012; 82: 301–310. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01923.x.
10. Neeb L., Hellen P., Boehnke C., Hoffmann J., Schuh-Hofer S., Dirnagl U., Reuter U. IL-1beta stimulates COX-2 dependent PGE synthesis

and CGRP release in rat trigeminal ganglia cells. PLoS One. 2011; 6 (3): e17360. doi: 10.1371/journal.pone.0017360.

11. Hirata H., Tetsumoto S., Kijima T., Kida H., Kumagai T., Takahashi R., Otani Y., Inoue K., Kuhara H., Shimada K., Nagatomo I., Takeda Y., Goya S., Yoshizaki K., Kawase I., Tachibana I., Kishimoto T., Kumano-goh A. Favorable responses to tocilizumab in two patients with cancer-related cachexia. J Pain Symptom Manage. 2013; 46 (2): e9–e13. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.01.009.
12. Wang X.M., Lehy T.J., Brell J.M., Dorsey S.G. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. Cytokine. 2012; 59 (1): 3–9. doi: 10.1016/j.cyt.2012.03.027.
13. Guo G., Gao F. CXCR3: latest evidence for the involvement in chemokine signaling in bone cancer pain. Exp Neurol. 2015; 265: 1769. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.02.003.
14. Vendrell D., Macedo I., Alho M., Dionisio R., Costa L. Treatment of cancer pain by targeting cytokines. Mediators Inflamm. 2015; 2015: 984570. doi: 10.1155/2015/984570.
15. Jaggi A.S., Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. Toxicology. 2012; 291 (1–3): 1–9. doi: 10.1016/j.tox.2011.10.019.
16. Saijo Y., Tanaka M., Miki M., Usui K., Suzuki T., Maemondo M., Hong X., Tazawa R., Kikuchi T., Matsushima K., Nukiwa T. Proinflammatory cytokine IL-1 beta promotes tumor growth of Lewis lung carcinoma by induction of angiogenic factors: in vivo analysis of tumor-stromal interaction. J Immunol. 2002; 169: 469–475.
17. Kiguchi N., Kobayashi Y., Kishioka S. Chemokine and cytokines in neuroinflammation leading to neuropathic pain. Curr Opin Pharmacol. 2012; 12 (1): 55–61. doi: 10.1016/j.coph.2011.10.007.

18. Guan X.H., Fu Q.C., Shi D., Bu H.L., Song Z.P., Xiong B.R., Shu B., Xiang H.B., Xu B., Manyande A., Cao F., Tian Y.K. Activation of spinal chemokine receptor CXCR3 mediates bone cancer pain through Akt ERK cross talk pathway in rats. *Exp Neurol*. 2015 Jan; 263: 39–49. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.09.019.
19. Doong S.H., Dhruva A., Dunn L.B., West C., Paul S.M., Cooper B.A., Elboim C., Abrams G., Merriman J.D., Langford D.J., Leutwyler H., Baggett C., Kober K., Aouizerat B.E., Miaskowski C. Associations between cytokine genes and a symptom cluster of pain, fatigue, sleep disturbance, and depression in patients prior to breast cancer surgery. *Biol Res Nurs*. 2015; 17 (3): 23747. doi: 10.1177/1099800414550394.
20. Reyes-Gibby C.C., Shete S., Yennurajalingam S., Frazier M., Bruera E., Kurzrock R., Crane C.H., Abbruzzese J., Evans D., Spitz M.R. Genetic and nongenetic covariates of pain severity in patients with adenocarcinoma of the pancreas: assessing the influence of cytokine genes. *J Pain Symptom Manage*. 2009; 38 (6): 894–902. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.04.019.
21. Luo M., Yang Y., Luo D., Liu L., Zhang Y., Xiao F., Yang J., Zhang C., Fu S., Luo Z. Tumor necrosis factor- α promoter polymorphism 308 G/A is not significantly associated with esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016; 7 (48): 79901–13. doi: 10.18632/oncotarget.13093.
22. Bandil K., Singhal P., Sharma U., Hussain S., Basu S., Parashari A., Singh V., Sehgal A., Shivam A., Ahuja P., Bharadwaj M., Banerjee B.D., Mehrotra R. Impacts of TNF-LTA SNPs/Haplotypes and Lifestyle Factors on Oral Carcinoma in an Indian Population. *Mol Diagn Ther*. 2016; 20 (5): 469–80. doi: 10.1007/s40291-016-0215-2.
23. Zhao H., Zhang H.W., Zhang T., Gu X.M. Tumor necrosis factor α gene -308G>A polymorphism association with the risk of esophageal cancer in a Han Chinese population. *Genet Mol Res*. 2016 Oct 7; 15 (4). doi: 10.4238/gmr.150458661.
24. Reyes-Gibby C.C., Spitz M.R., Yennurajalingam S., Swartz M., Gu J., Wu X., Bruera E., Shete S. Role of inflammation gene polymorphisms on pain severity in lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18 (10): 2636–2642. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0426.
25. Sun Q., Guo X., Wang Q., Zhao F. The association of TNF-308 (G/A) gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Chin J Cancer Res*. 2016; 28 (5): 536–542. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.05.09.
26. Rausch S.M., Gonzalez B.D., Clark M.M., Patten C., Felten S., Liu H., Li Y., Sloan J., Yang P. SNPs in PTGS2 and LTA predict pain and quality of life in long term lung cancer survivors. *Lung Cancer*. 2012; 77 (1): 217–23. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.02.017.
27. Wang Z., Liu Y., Yang L., Yin S., Zang R., Yang G. The polymorphism interleukin-8 -251A/T is associated with a significantly increased risk of cancers from a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014; 35 (7): 7115–23. doi: 10.1007/s13277-014-1881-5.
28. Baune B.T., Dannlowski U., Domschke K., Janssen D.G., Jordan M.A., Ohrmann P., Bauer J., Biros E., Arolt V., Kugel H., Baxter A.G., Suslow T. The interleukin 1 beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010; 67 (6): 543–9. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.11.004.
29. Reyes-Gibby C.C., Spitz M., Wu X., Merriman K., Etzel C., Bruera E., Kurzrock R., Shete S. Cytokine genes and pain severity in lung cancer: exploring the influence of TNF- α -308 G/A IL6-174G/C and IL8-251T/A. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16 (12): 2745–2751. doi: 10.1158/1055-9965.epi-07-0651.
30. Reyes-Gibby C.C., Spitz M.R., Yennurajalingam S., Swartz M., Gu J., Wu X., Bruera E., Shete S. Role of inflammation gene polymorphisms on pain severity in lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18 (10): 2636–42. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0426.
31. Muerkoster S., Wegehenkel K., Arlt A., Witt M., Sipos B., Kruse M.L., Sebels T., Klöppel G., Kalthoff H., Fölsch U.R., Schäfer H. Tumor stroma interactions induce chemoresistance in pancreatic ductal carcinoma cells involving increased secretion and paracrine effects of nitric oxide and interleukin-1beta. *Cancer Res*. 2004; 64: 1331–1337.
32. Gan W.Y., Li H.M., Zhang Y.G., Li C.M., Wang Y. Association between IL18-607C/A and -137G/C polymorphisms and susceptibility to non-small cell lung cancer in a Chinese population. *Genet Mol Res*. 2016; 15 (4). doi: 10.4238/gmr.15048822.
33. Zhao K., Xu J., Tian H. Correlation analysis between an IL-6 genetic polymorphism and non-small cell lung cancer prognosis. *Genet Mol Res*. 2016; 15 (1): 15017021. doi: 10.4238/gmr.15017021.
34. Quesada B.J.R., Talpaz M., Rios A., Kurzrock R., Gutterman J.U. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol*. 2015; 4 (20): 234–243. doi: 10.1200/JCO.1986.4.2.234
35. Von Ah.D.M., Kang D.H., Carpenter J.S. Predictors of cancer-related fatigue in women with breast cancer before, during, and after adjuvant therapy. *Cancer Nurs*. 2008; 31 (2): 134–44. doi: 10.1097/01.NCC.0000305704.84164.54.
36. Xu J., Yin Z., Cao S., Gao W., Liu L., Yin Y., Liu P., Shu Y. Systematic review and meta-analysis on the association between IL-1B polymorphisms and cancer risk. *PLoS One*. 2013; 8 (5): e63654. doi: 10.1371/journal.pone.0063654.
37. Bastami S., Norling C., Trinks C., Holmlund B., Walz T.M., Ahlner J., Uppugunduri S. Inhibitory effect of opiates on LPS mediated release of TNF and IL-8. *Acta Oncol*. 2013 Jun; 52 (5): 1022–33. doi: 10.3109/0284186X.2012.737932.
38. Dahl A.A., Nesvold I.L., Reinertsen K.V., Fossa S.D. Arm/shoulder problems and insomnia symptoms in breast cancer survivors: cross-sectional, controlled and longitudinal observations. *Sleep Med*. 2011 Jun; 12 (6): 584–90. doi: 10.1016/j.sleep.2011.01.011.
39. McCann B., Miaskowski C., Koettters T., Baggett C., West C., Levine J.D., Elboim C., Abrams G., Hamolsky D., Dunn L., Rugo H., Dodd M., Paul S.M., Neuhaus J., Cooper B., Schmidt B., Langford D., Cataldo J., Aouizerat B.E. Associations between pro- and anti-inflammatory cytokine genes and breast pain in women prior to breast cancer surgery. *J Pain*. 2012; 13 (5): 425–37. doi: 10.1016/j.jpain.2011.02.358.
40. Barratt D.T., Klestad P., Dale O., Kaasa S., Somogyi A.A. Innate Immune Signalling Genetics of Pain, Cognitive Dysfunction and Sickness Symptoms in Cancer Pain Patients Treated with Transdermal Fentanyl. *PLoS One*. 2015 Sep 2; 10 (9): e0137179. doi: 10.1371/journal.pone.0137179.
41. Sakamoto K., Takeda S., Kanekiyo S., Nishiyama M., Kitahara M., Ueno T., Yamamoto S., Yoshino S., Hazama S., Okayama N., Nagano H. Association of tumor necrosis factor- α polymorphism with chemotherapy-induced oral mucositis in patients with esophageal cancer. *Mol Clin Oncol*. 2017 Jan; 6 (1): 125–129. doi: 10.3892/mco.2016.1081.
42. Liu X., Wang Z., Yu J., Lei G., Wang S. Three polymorphisms in interleukin-1beta gene and risk for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Dec; 124 (3): 821–5. doi: 10.1007/s10549-010-0910-3.
43. Ransohoff R.M. Chemokines and chemokine receptors: standing at the crossroads of immunobiology and neurobiology. *Immunity*. 2009 Nov 20; 31 (5): 711–21. doi: 10.1016/j.immuni.2009.09.010.
44. Nedoszytko B., Olszewska B., Roszkiewicz J., Glen J., Zablotna M., Ługowska-Umer H., Nowicki R., Sokołowska-Wojdyło M. The role of polymorphism of interleukin-2, -10, -13 and TNF- α genes in cutaneous T-cell lymphoma pathogenesis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016 Dec; 33 (6): 429–434. doi: 10.5114/ada.2016.63881.
45. Li Y., Ou C., Shu H., Zhao H., Zhu B. The ERCC1-4533/8092, TNF- α 238/308 polymorphisms and the risk of hepatocellular carcinoma in Guangxi Zhuang populations of China: Case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (44): e5217. doi: 10.1097/md.00000000000005217.
46. Gutiérrez-Hurtado I.A., Puebla-Pérez A.M., Delgado-Saucedo J.L., Figueroa L.E., Zúñiga-González G.M., Gomez-Mariscal K., Ronquillo-Carreón C.A., Gallegos-Arreola M.P. Association between TNF- α -308G>A and -238G>A gene polymorphisms and TNF- α serum levels in Mexican colorectal cancer patients. *Genet Mol Res*. 2016; 15 (2). doi: 10.4238/gmr.15028199.
47. Luo Y., Ye Z., Li K., Chen R., Li S., Pang J. Associations between polymorphisms in the IL-4 and IL-4 receptor genes and urinary carcinomas: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8 (1): 1227–1233.
48. Burada F., Dumitrescu T., Nicoli R., Ciurea M.E., Angelescu C., Mixich F., Ioana M. IL-1RN +2018T>C polymorphisms correlated with colorectal cancer. *Mol Biol Rep*. 2013; 40 (4): 2851–7. doi: 10.1007/s11033-012-2300-x.
49. Sáenz López P., Vázquez Alonso F., Romero J.M., Carretero R., Tallada Buñuel M., Ruiz Cabello F., Cózar Olmo J.M. Polymorphisms in inflammatory response genes in metastatic renal cancer. *Actas Urol Esp*. 2009; 33 (5): 474–81.
50. Bapat A.A., Hostetter G., VonHoff D.D., Han H. Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11 (10): 695–707. doi: 10.1038/nrc3131.
51. Reyes-Gibby C.C., Wang J., Spitz M., Wu X., Yennurajalingam S., Shete S. Genetic variations in Interleukin-8 and Interleukin-10 are associated with pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2013; 46 (2): 161–72. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.07.019.
52. Ando K., Takahashi F., Motojima S., Nakashima K., Kaneko N., Hoshi K., Takahashi K. Possible role for tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody, in treating cancer cachexia. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (60): e69–e72. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2020.

Поступила 4.03.17

Принята в печать 19.07.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боброва Ольга Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии с курсами клинической фармакологии, фармтехнологии и курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач-клинический фармаколог, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского (г. Красноярск, Россия). E-mail: BOP_351971@mail.ru. SPIN-код: 3525-8218.

Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Россия). E-mail: naschnaider@yandex.ru. SPIN-код: 6517-0279.

Петрова Марина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Россия). E-mail: stk99@yandex.ru. SPIN-код: 3531-2179.

Зырянов Сергей Кенсаринович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, РУДН (Российский университет дружбы народов); заместитель главного врача по терапии, ГБУЗ ГКБ № 24 ДЗ г. Москвы (г. Москва, Россия). E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com. SPIN-код: 2725-9981.

Сычев Дмитрий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4525-7556.

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

CYTOKINE GENE POLYMORPHISMS AS PREDICTORS OF CHRONIC PAIN SYNDROME IN ONCOLOGY

O.P. Bobrova^{1,2}, N.A. Shnyder¹, M.M. Petrova¹, K.S. Zyryanov³, D.A. Sychev⁴

V.F. Voyno-Jasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia¹

1, Partizana Zheleznyaka Str., 660022-Krasnoyarsk, Russia. E-mail: bop_351971@mail.ru¹

Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russia²

16, 1-st Smolenskaya str., 660133-Krasnoyarsk, Russia²

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia³

6, Miklukho-Maklaya Str., 117198-Moscow, Russia³

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia⁴

2/1, Barikadnaya Str., 125993-Moscow, Russia⁴

Abstract

The literature review on the role of cytokine gene polymorphisms in the development of chronic pain in cancer patients was presented using MedLine, PubMed, NEB elibrary.ru, WileyOnlineLibrary, Web of Science, Oxford University Press and SAGE Premier databases for years 1995 to 2016. The role of inter-individual differences based on cytokine gene polymorphisms and their receptors for personalized anesthetic and accompanying treatment in oncology was shown.

Key words: chronic pain, oncology, single nucleotide polymorphisms (SNPs), analgesic therapy, review, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, pharmacogenetics, nociception, cytokine receptors.

REFERENCES

1. Mikaelyan M.F., Adzhienko V.L. Current concepts in management of chronic pain syndrome. *Medicinal Herald*. 2016; 2(62): 28–30. [in Russian]
2. Yakhno N.N., Kukushkina M.L. Pain (Guide for physicians). Moscow, 2011. 512. [in Russian].
3. Balashova T.V., Andreeva N.A., Mnatsakanyani L.A., Kotelnikova A.G., Dolgunov A.M. Current concepts of pain pathogenesis. *Pacific Ocean Medical Journal*. 2012; 3: 13–16. [in Russian]
4. Wang X.B., Li Y.S., Li J., Han Y., Liu Z.D. Interleukin-8 -251A/T gene polymorphism and lung cancer susceptibility: a meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2015 Jun; 19 (6): 1218–22. doi: 10.1111/jcmm.12466.
5. Schmidt B.L., Hamamoto D.T., Simone D.A., Wilcox G.L. Mechanisms of cancer pain. *J Mol Interv*. 2010; 10 (3): 164–78. doi: 10.1124/mi.10.3.7.
6. Yoneda T., Hata K., Nakanishi M., Nagae M., Nagayama T., Wakabayashi H., Nishisho T., Sakurai T., Hiraga T. Involvement of acidic microenvironment in the pathophysiology of cancer-associated bone pain. *Bone*. 2011; 48 (1): 100–5. doi: 10.1016/j.bone.2010.07.009.
7. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010; 140(6): 883–99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
8. Matveeva L.V., Mosina L.M. The role of cytokines of the interleukin-1 family in gastric carcinogenesis. *Newsletter of RAMS*. 2012; 11: 59–65. [in Russian]
9. Branford R., Droney J., Ross J.R. Opioid genetics: the key to personalized pain control? *Clin Genet*. 2012; 82: 301–310. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01923.x.
10. Neeb L., Hellen P., Boehnke C., Hoffmann J., Schuh-Hofer S., Dirnagl U., Reuter U. IL-1 β stimulates COX-2 dependent PGE synthesis and CGRP release in rat trigeminal ganglia cells. *PLoS One*. 2011; 6 (3): e17360. doi: 10.1371/journal.pone.0017360.
11. Hirata H., Tetsumoto S., Kijima T., Kida H., Kumagai T., Takaha-shi R., Otani Y., Inoue K., Kuhara H., Shimada K., Nagatomo I., Takeda Y., Goya S., Yoshizaki K., Kawase I., Tachibana I., Kishimoto T., Kumanogoh A. Favorable responses to tocilizumab in two patients with cancer-related cachexia. *J Pain Symptom Manage*. 2013; 46 (2): e9–e13. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.01.009.
12. Wang X.M., Lehty T.J., Brell J.M., Dorsey S.G. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine*. 2012; 59 (1): 3–9. doi: 10.1016/j.cyt.2012.03.027.

13. Guo G., Gao F. CXCR3: latest evidence for the involvement in chemokine signaling in bone cancer pain. *Exp Neurol*. 2015; 265: 1769. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.02.003.
14. Vendrell D., Macedo I., Alho M., Dionísio R., Costa L. Treatment of cancer pain by targeting cytokines. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 984570. doi: 10.1155/2015/984570.
15. Jaggi A.S., Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology*. 2012; 291 (1–3): 1–9. doi: 10.1016/j.tox.2011.10.019.
16. Saijo Y., Tanaka M., Miki M., Usui K., Suzuki T., Maemondo M., Hong X., Tazawa R., Kikuchi T., Matsushima K., Nukiwa T. Proinflammatory cytokine IL-1 beta promotes tumor growth of Lewis lung carcinoma by induction of angiogenic factors: in vivo analysis of tumor-stromal interaction. *J Immunol*. 2002; 169: 469–475.
17. Kiguchi N., Kobayashi Y., Kishioka S. Chemokine and cytokines in neuroinflammation leading to neuropathic pain. *Curr Opin Pharmacol*. 2012; 12 (1): 55–61. doi: 10.1016/j.coph.2011.10.007.
18. Guan X.H., Fu Q.C., Shi D., Bu H.L., Song Z.P., Xiong B.R., Shu B., Xiang H.B., Xu B., Manyande A., Cao F., Tian Y.K. Activation of spinal chemokine receptor CXCR3 mediates bone cancer pain through an Akt ERK cross talk pathway in rats. *Exp Neurol*. 2015 Jan; 263: 39–49. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.09.019.
19. Doong S.H., Dhruva A., Dunn L.B., West C., Paul S.M., Cooper B.A., Elboim C., Abrams G., Merriman J.D., Langford D.J., Leutwyler H., Baggett C., Kober K., Aouizerat B.E., Miasowski C. Associations between cytokine genes and a symptom cluster of pain, fatigue, sleep disturbance, and depression in patients prior to breast cancer surgery. *Biol Res Nurs*. 2015; 17 (3): 23747. doi: 10.1177/1099800414550394.
20. Reyes-Gibby C.C., Shete S., Yennurajalingam S., Frazier M., Bruera E., Kurzrock R., Crane C.H., Abbruzzese J., Evans D., Spitz M.R. Genetic and nongenetic covariates of pain severity in patients with adenocarcinoma of the pancreas: assessing the influence of cytokine genes. *J Pain Symptom Manage*. 2009; 38 (6): 894–902. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.04.019.
21. Luo M., Yang Y., Luo D., Liu L., Zhang Y., Xiao F., Yang J., Zhang C., Fu S., Luo Z. Tumor necrosis factor- α promoter polymorphism 308 G/A is not significantly associated with esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016; 7 (48): 79901–13. doi: 10.18632/oncotarget.13093.
22. Bandil K., Singhal P., Sharma U., Hussain S., Basu S., Parashari A., Singh V., Sehgal A., Shivam A., Ahuja P., Bharadwaj M., Banerjee B.D., Mehrotra R. Impacts of TNF-LTA SNPs/Haplotypes and Lifestyle Factors on Oral Carcinoma in an Indian Population. *Mol Diagn Ther*. 2016; 20 (5): 469–80. doi: 10.1007/s40291-016-0215-2.
23. Zhao H., Zhang H.W., Zhang T., Gu X.M. Tumor necrosis factor α gene -308G>A polymorphism association with the risk of esophageal cancer in a Han Chinese population. *Genet Mol Res*. 2016 Oct 7; 15 (4). doi: 10.4238/gmr.150458661.
24. Reyes-Gibby C.C., Spitz M.R., Yennurajalingam S., Swartz M., Gu J., Wu X., Bruera E., Shete S. Role of inflammation gene polymorphisms on pain severity in lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18 (10): 2636–2642. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0426.
25. Sun Q., Guo X., Wang Q., Zhao F. The association of TNF-308 (G/A) gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Chin J Cancer Res*. 2016; 28 (5): 536–542. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.05.09.
26. Rausch S.M., Gonzalez B.D., Clark M.M., Patten C., Felten S., Liu H., Li Y., Sloan J., Yang P. SNPs in PTGS2 and LTA predict pain and quality of life in long term lung cancer survivors. *Lung Cancer*. 2012; 77 (1): 217–23. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.02.017.
27. Wang Z., Liu Y., Yang L., Yin S., Zang R., Yang G. The polymorphism interleukin-8 -251A/T is associated with a significantly increased risk of cancers from a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014; 35 (7): 7115–23. doi: 10.1007/s13277-014-1881-5.
28. Baune B.T., Dannlowski U., Domschke K., Janssen D.G., Jordan M.A., Ohrmann P., Bauer J., Biros E., Arolt V., Kugel H., Baxter A.G., Suslow T. The interleukin 1 beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010; 67 (6): 543–9. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.11.004.
29. Reyes-Gibby C.C., Spitz M., Wu X., Merriman K., Etzel C., Bruera E., Kurzrock R., Shete S. Cytokine genes and pain severity in lung cancer: exploring the influence of TNF- α -308 G/A IL-6-174G/C and IL-8-251T/A. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16 (12): 2745–2751. doi: 10.1158/1055-9965.epi-07-0651.
30. Reyes Gibby C.C., Spitz M.R., Yennurajalingam S., Swartz M., Gu J., Wu X., Bruera E., Shete S. Role of inflammation gene polymorphisms on pain severity in lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18 (10): 2636–42. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0426.
31. Mierköster S., Wegehenkel K., Arlt A., Witt M., Sipos B., Kruse M.L., Sebels T., Klöppel G., Kalthoff H., Fölsch U.R., Schäfer H. Tumor stroma interactions induce chemoresistance in pancreatic ductal carcinoma cells involving increased secretion and paracrine effects of nitric oxide and interleukin-1beta. *Cancer Res*. 2004; 64: 1331–1337.
32. Gan W.Y., Li H.M., Zhang Y.G., Li C.M., Wang Y. Association between IL18-607C/A and -137G/C polymorphisms and susceptibility to non-small cell lung cancer in a Chinese population. *Genet Mol Res*. 2016; 15 (4). doi: 10.4238/gmr.15048822.
33. Zhao K., Xu J., Tian H. Correlation analysis between an IL-6 genetic polymorphism and non-small cell lung cancer prognosis. *Genet Mol Res*. 2016; 15 (1): 15017021. doi: 10.4238/gmr.15017021.
34. Quesada B.J.R., Talpaz M., Rios A., Kurzrock R., Gutterman J.U. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol*. 2015; 4 (20): 234–243. doi: 10.1200/JCO.1986.4.2.234.
35. Von Ah.D.M., Kang D.H., Carpenter J.S. Predictors of cancer-related fatigue in women with breast cancer before, during, and after adjuvant therapy. *Cancer Nurs*. 2008; 31 (2): 134–44. doi: 10.1097/01.NCC.0000305704.84164.54.
36. Xu J., Yin Z., Cao S., Gao W., Liu L., Yin Y., Liu P., Shu Y. Systematic review and meta-analysis on the association between IL-1B polymorphisms and cancer risk. *PLoS One*. 2013; 8 (5): e63654. doi: 10.1371/journal.pone.0063654.
37. Bastami S., Norling C., Trinks C., Holmlund B., Walz T.M., Ahlner J., Uppugunduri S. Inhibitory effect of opiates on LPS mediated release of TNF and IL-8. *Acta Oncol*. 2013 Jun; 52 (5): 1022–33. doi: 10.3109/0284186X.2012.737932.
38. Dahl A.A., Nesvold I.L., Reinertsen K.V., Fossa S.D. Arm/shoulder problems and insomnia symptoms in breast cancer survivors: cross-sectional, controlled and longitudinal observations. *Sleep Med*. 2011 Jun; 12 (6): 584–90. doi: 10.1016/j.sleep.2011.01.011.
39. McCann B., Miasowski C., Koettters T., Baggott C., West C., Levine J.D., Elboim C., Abrams G., Hamolsky D., Dunn L., Rugo H., Dodd M., Paul S.M., Neuhaus J., Cooper B., Schmidt B., Langford D., Cataldo J., Aouizerat B.E. Associations between pro- and anti-inflammatory cytokine genes and breast pain in women prior to breast cancer surgery. *J Pain*. 2012; 13 (5): 425–37. doi: 10.1016/j.jpain.2011.02.358.
40. Barratt D.T., Klepstad P., Dale O., Kaasa S., Somogyi A.A. Innate Immune Signalling Genetics of Pain, Cognitive Dysfunction and Sickness Symptoms in Cancer Pain Patients Treated with Transdermal Fentanyl. *PLoS One*. 2015 Sep 2; 10 (9): e0137179. doi: 10.1371/journal.pone.0137179.
41. Sakamoto K., Takeda S., Kanekiyo S., Nishiyama M., Kitahara M., Ueno T., Yamamoto S., Yoshino S., Riazama S., Okayama N., Nagano H. Association of tumor necrosis factor- α polymorphism with chemotherapy-induced oral mucositis in patients with esophageal cancer. *Mol Clin Oncol*. 2017 Jan; 6 (1): 125–129. doi: 10.3892/mco.2016.1081.
42. Liu X., Wang Z., Yu J., Lei G., Wang S. Three polymorphisms in interleukin-1beta gene and risk for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Dec; 124 (3): 821–5. doi: 10.1007/s10549-010-0910-3.
43. Ransohoff R.M. Chemokines and chemokine receptors: standing at the crossroads of immunobiology and neurobiology. *Immunity*. 2009 Nov 20; 31 (5): 711–21. doi: 10.1016/j.immuni.2009.09.010.
44. Nedoszytko B., Olszewska B., Roszkiewicz J., Glen J., Zablotna M., Ługowska-Umer H., Nowicki R., Sokołowska-Wojdyło M. The role of polymorphism of interleukin-2, -10, -13 and TNF- α genes in cutaneous T-cell lymphoma pathogenesis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016 Dec; 33 (6): 429–434. doi: 10.5114/ada.2016.63881.
45. Li Y., Ou C., Shu H., Zhao H., Zhu B. The ERCC1-4533/8092, TNF- α 238/308 polymorphisms and the risk of hepatocellular carcinoma in Guangxi Zhuang populations of China: Case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (44): e5217. doi: 10.1097/md.00000000000005217.
46. Gutiérrez-Hurtado I.A., Puebla-Pérez A.M., Delgado-Saucedo J.I., Figueroa L.E., Zúñiga-González G.M., Gomez-Mariscal K., Ronquillo-Carreón C.A., Gallegos-Arreola M.P. Association between TNF- α -308G>A and -238G>A gene polymorphisms and TNF- α serum levels in Mexican colorectal cancer patients. *Genet Mol Res*. 2016; 15 (2). doi: 10.4238/gmr.15028199.
47. Luo Y., Ye Z., Li K., Chen R., Li S., Pang J. Associations between polymorphisms in the IL-4 and IL-4 receptor genes and urinary carcinomas: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8 (1): 1227–1233.
48. Burada F., Dumitrescu T., Nicoli R., Ciurea M.E., Angelescu C., Mixich F., Ioana M. IL-1RN +2018T>C polymorphisms correlated with colorectal cancer. *Mol Biol Rep*. 2013; 40 (4): 2851–7. doi: 10.1007/s11033-012-2300-x.
49. Sáenz López P., Vázquez Alonso F., Romero J.M., Carretero R., Tallada Buñuel M., Ruiz Cabello F., Cózar Olmo J.M. Polymorphisms in inflammatory response genes in metastatic renal cancer. *Actas Urol Esp*. 2009; 33 (5): 474–81.
50. Bapat A.A., Hostetter G., VonHoff D.D., Han H. Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11 (10): 695–707. doi: 10.1038/nrc3131.

51. Reyes-Gibby C.C., Wang J., Spitz M., Wu X., Yennurajalingam S., Shete S. Genetic variations in Interleukin-8 and Interleukin-10 are associated with pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2013; 46 (2): 161–72. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.07.019.

52. Ando K., Takahashi F., Motojima S., Nakashima K., Kaneko N., Hoshi K., Takahashi K. Possible role for tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody, in treating cancer cachexia. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (60): e69–e72. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2020.

Received 4.03.17
Accepted 19.07.17

ABOUT THE AUTHORS

Olga P. Bobrova, MD, PhD, Associated Professor, Department of Pharmacology with Courses of Clinical Pharmacology, Pharmaceutical Technology, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Centre named after A.I. Kryzhanovsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: BOP_351971@mail.ru. SPIN-code: 3525-8218.

Natalya A. Shnayder, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: naschnaider@yandex.ru. SPIN-code: 433-1627.

Marina M. Petrova, MD, DSc, Professor, Head of the Outpatient Department, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: stk99@yandex.ru. SPIN-code: 449-1320.

Sergei K. Zyryanov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Chief Physician for Therapy, Moscow City Clinical Hospital № 24 (Moscow, Russia). E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com. SPIN-code: 2725-9981.

Dmitri A. Sychev, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Pharmacology and therapeutic, Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia). E-mail: Dmitry.alex.sychev@gmail.com. SPIN-code: 4525-7556.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Носов А.К., Лушина П.А. Анализ заболеваемости и смертности от рака почки в России и Санкт-Петербурге. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (5): 95–103. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-95-103.

For citation: Nosov A.K., Lushina P.A. Kidney cancer incidence and mortality in Russia and Saint-Petersburg. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (5): 95–103. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-95-103.

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ПОЧКИ В РОССИИ И САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

А.К. Носов, П.А. Лушина

ФГБУ «НМИЦ онкологии Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
191124, г. Санкт-Петербург, ул. Красного текстильщика, 10–12. E-mail: nasuro@yandex.ru

Аннотация

Представлены данные по заболеваемости и смертности от рака почки (РП) в России и г. Санкт-Петербурге, освещены проблемы диагностики, вопросы подбора оптимальных методов лечения в зависимости от стадии заболевания и возраста пациента. Анализ данных проводился ретроспективно за последние 10 лет. Отмечается стойкий рост заболеваемости РП, который обусловлен активным внедрением методов лучевой диагностики и увеличением продолжительности жизни населения. Таким образом, в России следует ожидать продолжение быстрого прироста заболеваемости раком почки за счет ряда регионов, где только начинается активное внедрение малоинвазивных методов диагностики этого заболевания, а также увеличение доли ранних форм, что делает чрезвычайно актуальным совершенствование органосохраняющего лечения. Морфологическое подтверждение должно обязательно выполняться как у больных с метастатическим процессом, так и у больных с планируемыми аблативными методами лечения и наблюдением.

Ключевые слова: опухоли почек, эпидемиология, прогноз лечения, выживаемость.

В 2014 г. в России было выявлено 22 234 новых случая рака почки, из них женщины составили 45,3 %, мужчины – 54,7 %. В структуре онкологической заболеваемости женщин это составило 3,3 %, что соответствует 12-му месту по частоте встречаемости, у мужчин – 4,7 % и 9-е место соответственно [1].

«Грубый» показатель заболеваемости РП на 100 тыс. мужского населения в 2014 г. составил 17,96. За период 2004–2014 гг. данный показатель вырос на 38,3 %. Стандартизованный показатель заболеваемости РП на 100 тыс. мужского населения России составил 13,13. Данный показатель за 10-летний период вырос на 24,3 %. «Грубый» показатель заболеваемости РП женского населения России в 2014 г. составил 12,85 на 100 тыс., прирост за период 2004–2014 гг. 47,5 %. За то же время стандартизованный показатель заболеваемости женского населения России, составивший 7,37 на 100 тыс., вырос на 35,18 % (табл. 1) [1].

Начиная с 1930 г. отмечается стойкое увеличение заболеваемости в мире во всех возрастных группах, высокие темпы прироста сохранялись до 1980 г., заболеваемость РП за этот период выросла с 0,7 до 4,2 на 100 тыс. женского населения и с 1,6 до 9,6 мужского [2, 3]. После 1980 г. отмечается снижение темпов прироста, что обусловлено полной реализацией современных возможностей

ранней диагностики РП в большинстве развитых стран, в связи с чем прирост заболеваемости уже не зависит от увеличения числа выявляемых ранних и индолентных форм заболевания, в основном он происходит за счет увеличения продолжительности жизни и за счет реализации факторов риска развития этого заболевания.

Сохраняется стойкая тенденция роста уровня заболеваемости РП и в России. За период 2000–2010 гг. уровень прироста заболеваемости РП в абсолютных цифрах составил 31,4 %, со средним годовым значением 2,7 % (рис. 1) [1, 4, 5]. Объективный рост заболеваемости РП подтверждается уровнем прироста в «грубых» и стандартизованных показателях, при этом заболеваемость РП женщин ниже, чем мужчин, но по уровню прироста за последние 10 лет они опережают последних (табл. 2) [1]. Это может быть связано, с одной стороны, с более широким распространением факторов риска развития этого заболевания среди женщин (курение, избыточная масса тела), а с другой – более выраженным увеличением их продолжительности жизни за последние 20–30 лет. По уровню прироста заболеваемости РП у мужчин уступает только раку предстательной железы, который в «грубых» показателях составил 143,9 % за десятилетний период 2004–2014 гг. [1]

В Санкт-Петербурге (СПб.) заболеваемость РП в 2012 г. в абсолютных цифрах – 741 пациент

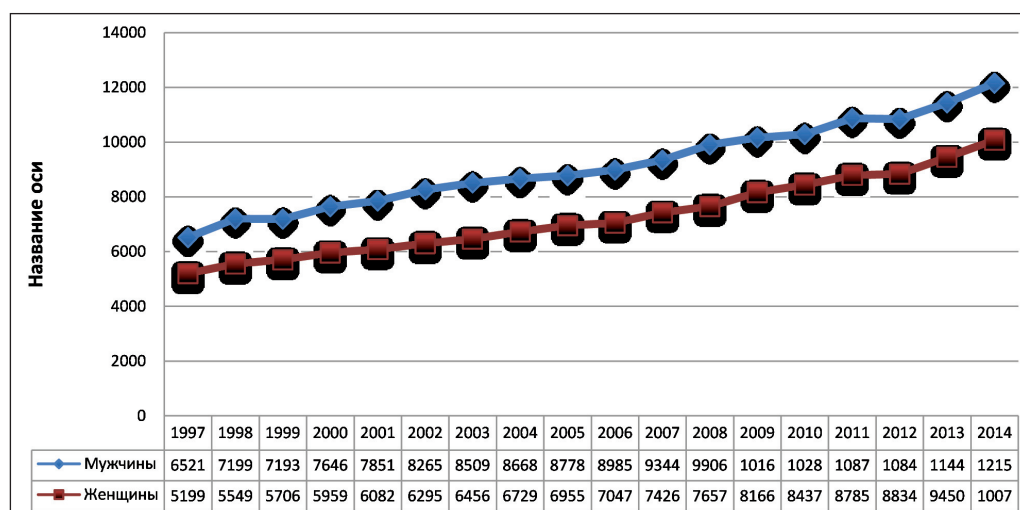


Рис. 1. Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов РП в России, 1997–2014 гг. [1]

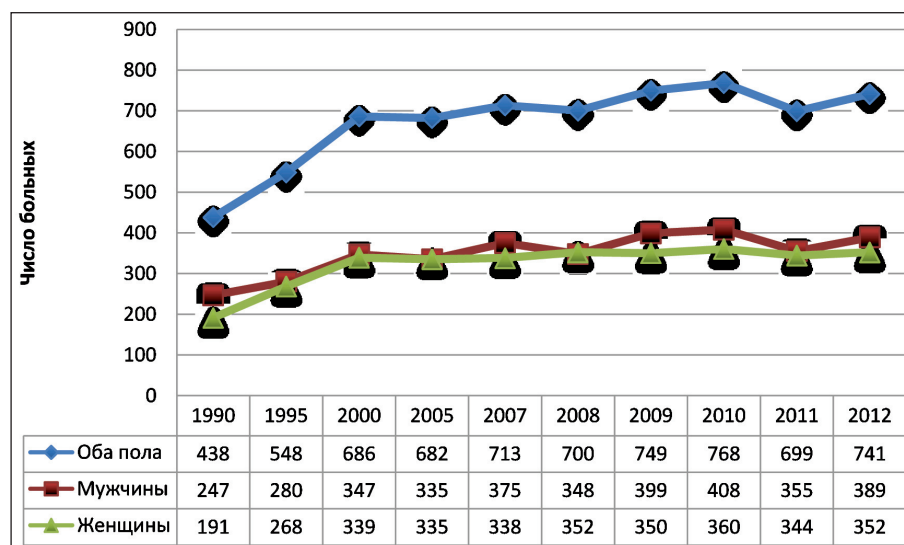


Рис. 2. Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов РП в г. Санкт-Петербурге, 1990–2012 гг. [6, 7]

обоих полов, из них женщин – 352 (47,5 %), мужчин – 389 (52,5 %). В структуре онкологической заболеваемости населения СПб. заболеваемость РП обоих полов занимает 11-е место, составляя 3,8 %, у мужчин 8-е место – 4,9 %, у женщин 13-е место – 3 %. «Грубый» показатель заболеваемости РП мужчин (на 100 тыс.) составил 17,4, стандартизованный – 11,8. Среди женщин эти показатели составили 12,9 и 6,1 соответственно [6, 7].

Так же как по России в целом, заболеваемость РП в СПб. растет, однако темпы прироста за последние 10 лет несколько ниже, основной скачок произошел в 1990–2000 гг., когда прирост составил 36,2 %, а в период 2000–2012 гг. – 7,4 %, по России прирост за этот же период составил 41 % (рис. 2) [6, 7]. Эта тенденция находит подтверждение и в статистических показателях на 100 тыс. населения СПб. и России. Наблюдаемые различия можно объяснить более ранним внедрением в клиническую практику ультразвуковой диагностики в крупных городах России, что позволило выявлять большее

число индолентных форм РП. Всплеск заболеваемости в США произошел еще раньше, и с 80-х годов прошлого столетия прирост значительно замедлился, за последнее десятилетие он не превышает 2–3 %, при этом опухоли менее 4 см (T1a) выявляются в 40 % случаев [1, 8, 9]. Таким образом, в России следует ожидать продолжение быстрого прироста заболеваемости раком почки за счет ряда регионов, где только начинается активное внедрение малоинвазивных методов диагностики РП, а также увеличение доли ранних форм, что делает чрезвычайно актуальным совершенствование органосохраняющих методов его лечения.

Отчетливо проявляются различия в возрастной структуре заболеваемости мужского и женского населения России, женщины с впервые выявленным РП в средних значениях возраста на 2,5 года старше мужчин. Разница в возрасте среди умерших больных еще более выражена, и в средних значениях возраст умерших женщин на 5,5 лет больше, чем мужчин (рис. 3) [1]. Максимальный уровень

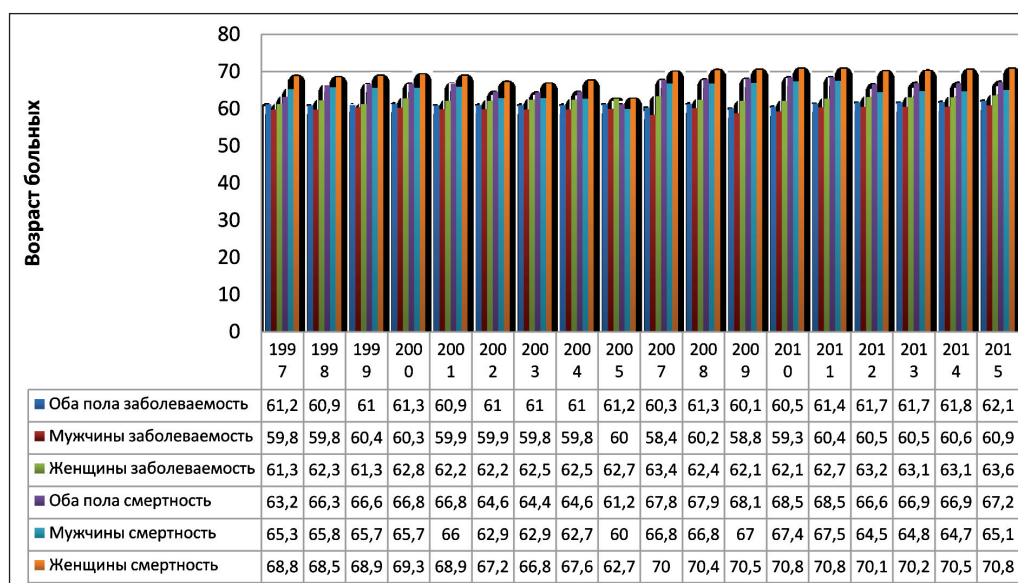


Рис. 3. Средний возраст больных РП с впервые в жизни установленным диагнозом и умерших по этой причине в России, 1997–2015 гг. [1, 4, 5]

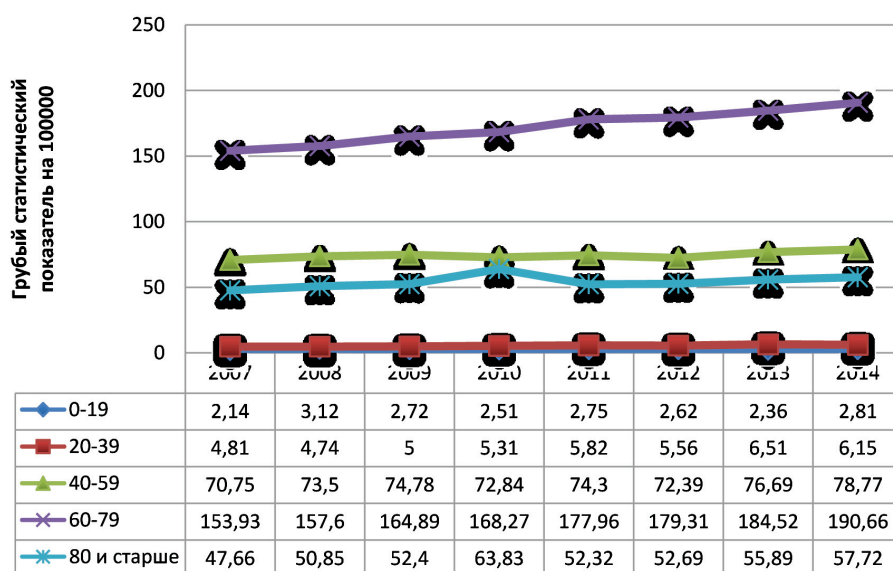


Рис. 4. Заболеваемость разных возрастных групп больных раком почки обоих полов грубый статистический показатель на 100 тыс. населения России, 2007–12 гг. [1, 4, 5]

заболеваемости как в абсолютных цифрах, так и «грубый» статистический показатель отмечается в возрастной группе 60–79 лет, среди этих же пациентов фиксируется выраженный стабильный прирост заболеваемости РП на протяжении последних 25 лет. В 2013 г. в России среди пациентов 60–79 лет впервые выявлено 10 067 случаев РП (50,7 % от общего числа больных РП), или 179,3 на 100 тыс. населения (рис. 4). В возрастных группах 20–39, 40–59 и старше 80 лет – 713 (3,1 %), 8024 (38,3 %) и 1260 (6,0 %) соответственно [1, 6].

Рост числа больных РП за 5 лет (2007–2012 гг.) наиболее выражен среди лиц пожилого возраста 60–79 лет, прирост составил в абсолютных значениях 20,9 % и по «грубому» статистическому

показателю – 14,7 %, что, вероятно, обусловлено увеличением продолжительности жизни населения, все больше людей доживает до онкологического заболевания, в том числе до РП. Надо отметить, что при низком уровне заболеваемости в возрасте 20–39 лет уровень прироста был также высоким – 19,1 % и 13,4 %. Это может быть обусловлено более активным ранним выявлением рака почки при УЗИ. Промежуточная возрастная группа 40–59 лет не демонстрирует такого роста заболеваемости РП – 4,7 % и 2,3 %. Возможно, что ранние формы РП за счет активного применения неинвазивных методик диагностики выявляются в более молодой группе, новые опухоли возникают к более позднему возрастному периоду, и их число

Таблица 1

Динамика заболеваемости РП в России в «грубых» и стандартизованных показателях за 2004–2014 гг. [1]

Показатели	Среднегодовой темп прироста	Прирост за 10 лет (2002–2012 гг.)
Оба пола		
«Грубые» показатели на 100 тыс. населения	3,43 %	42,29 %
Стандартизованные показатели на 100 тыс. населения	2,53 %	29,39 %
Мужчины		
«Грубые» показатели на 100 тыс. населения	3,16 %	38,30 %
Стандартизованные показатели на 100 тыс. населения	2,14 %	24,28 %
Женщины		
«Грубые» показатели на 100 тыс. населения	3,77 %	47,51 %
Стандартизованные показатели на 100 тыс. населения	2,95 %	35,18 %

Таблица 2

Динамика прироста/убыли заболеваемости РП, Россия, 1993–2013 гг. (на 100 тыс. населения, обоих полов, мировой стандарт возрастного распределения) [8]

Возраст, лет	1999–2013 г.	2003–2013 г.	2008–2013 г.
20–29	38,1 %	63,9 %	
30–39	57,9 %	46,5 %	
40–49	47,0 %	18,1 %	
50–59	88,9 %	11,2 %	
60–69	124,7 %	62,7 %	22,4 %
70–79	70 %	22,3 %	6,7 %
80 и старше	172,8 %	23,3 %	

Таблица 3

Динамика прироста/убыли абсолютного числа умерших от ЗНО почки (С64) в зависимости от возраста. Россия, 1999–2013 гг. [8]

Возраст, лет	1999–2013 гг.	2003–2013 гг.	2008–2013 гг.
35–39	19,1 %		
40–44	55,5 %	53,9 %	31,4 %
45–49	34,8 %	42,5 %	36,6 %
50–54		17,7 %	15,9 %
55–59	117,6 %	25,2 %	13,6 %
60–64		111,2 %	41,9 %
65–69	31,1 %	43,5 %	
70–74		11,1 %	
75–79	46,8 %	0,9 %	
80–84	293,1 %	110,1 %	
85 и старше	326,9 %	295 %	92,7 %

Таблица 4

Динамика прироста/убыли показателей смертности больных раком почки (С 64) обоих полов, Россия, 1999–2013 гг. (на 100 тыс. населения соответствующего возраста, мировой стандарт возрастного распределения) [8]

Возраст, лет	1999–2013 гг.	2003–2013 гг.	2008–2013 гг.
15–19			15,9 %
20–29			
30–39	16,6 %	18,2 %	
40–49	25,8 %	31,3 %	27,3 %
50–59		19,3 %	19,4 %
60–69	18,1 %	8,0 %	
70–79	15 %		7,3 %
80 и старше	96,7 %	39,7 %	

во многом зависит от увеличения продолжительности жизни в популяции. Эта тенденция подтверждается уровнем прироста заболеваемости в относительных показателях мирового стандарта возрастного распределения на 100 тыс. населения [4, 5, 8]. Больные возрастной категории 40–59 лет в период до 2003 г. имели более высокую заболеваемость РП со снижением уровня прироста в последующие годы, тогда как у молодых больных (20–39 лет) отмечается обратная тенденция. У пациентов старшей возрастной группы уровень прироста не менялся.

Структура возрастассоциированной заболеваемости РП в Санкт-Петербурге имеет сходное распределение по возрастным группам с максимальным ее уровнем и приростом у пациентов 60–79 лет (рис. 5) [6, 7].

Аналогичная структура возрастных особенностей характерна и для смертности. Так, за 2013 г. в России в возрастной группе 60–79 лет от РП умерло 7614 больных обоих полов, что составило 87,7 % всех умерших от этого заболевания. Абсолютное число умерших в возрасте старше 80 лет значительно меньше – 1215 больных, что составляет 14,4 %. Однако в относительных значениях мирового стандарта возрастного распределения на 100 тыс. населения уровень смертности больных РП в 2013 г. в последней категории был самым высоким – 27,6 на 100 тыс., в когортах 70–79 лет – 24,5; 60–69 лет – 18,74 и 50–59 лет – 8,47, далее с выраженным убыванием [8]. Второй важной характеристикой старшей возрастной группы является то, что если в группах до 80 лет мы наблюдаем снижение показателей смертности, то все последние годы пациенты старше 80 демонстрируют стойкий высокий уровень прироста смертности больных от РП как в абсолютных, так и в относительных значениях (табл. 3, 4).

Мировой стандарт возрастного распределения на 100 тыс. населения у лиц обоих полов демонстрирует высокий уровень убыли смертности у больных среднего возраста (40–49 лет). Так, мировой стандарт возрастного распределения в этой группе на 100 тыс. населения за период 1999–2013 гг. составил 25,8 %, 2003–2013 гг. – 31,3 % и 2008–2013 гг. – 27,3 %. В этих же возрастных группах отмечался наиболее низкий уровень прироста заболеваемости, что может быть обусловлено более активным выявлением новообразований почки в молодой когорте (20–29 лет), при высоком значении прироста заболеваемости уровень смертности практически не меняется. Таким образом, активное раннее выявление опухолей почки в молодом возрасте приводит к снижению смертности в средней возрастной группе, что делает целесообразным рекомендовать регулярные УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (ЗБП), начиная с 20-летнего возраста. Надо отметить, что в старшей возрастной группе (60 и более) от-

мечается вторая волна прироста заболеваемости и сохраняется прирост смертности с максимальными значениями после 80 лет. Возможно, в первые 40 лет жизни опухолевый процесс отражает проблемы, тянущиеся из эмбриогенеза, а в последующем мы отмечаем реализацию факторов риска развития опухолевого процесса, эффект которых накапливается с возрастом, самый высокий прирост как заболеваемости, так и смертности отмечается в группе старше 80 лет (табл. 3, 4). Поэтому этой категории больных также следует рекомендовать регулярное УЗИ органов брюшной полости и ЗБП. Кроме того, вышеизложенный факт всегда должен быть определяющим в выборе тактики лечения этих пациентов, надо помнить, что больные старшей возрастной группы не только часто заболевают, но и часто умирают от РП, естественно, тактика наблюдения далеко не всегда оптимальна у этих больных. Биологический возраст часто не соответствует календарному, поэтому последний не должен являться абсолютным противопоказанием для активного лечения пожилого больного без учета всех составляющих. Возрастной пациент, имеющий локализованный рак почки с низким или умеренным анестезиологическим риском, должен получить такое же радикальное лечение, как и более молодой человек. Альтернативным методом лечения РП у этих больных могут стать аблятивные методики, имеющие меньшую инвазивность и достаточно высокую эффективность.

К сожалению, провести анализ заболеваемости РП в России по стадиям возможно только за последние 3–4 года. В доступной отчетной документации до 2011 г. данная локализация по стадиям не учитывалась. Распределение по стадиям в США в 2013 г. составило: РП I–II стадии – 62 %, III стадии – 17 %, IV стадии – 17 % (табл. 5), оставшиеся 4 % приходятся на больных, у которых стадия не указывалась, эти данные подтверждают абсолютное преобладание локализованных форм заболевания [4, 9].

В России локализованный РП в 2013 г. выявлен у 56,6 % больных, с признаками местного распространения – у 19,5 %, в 21,5 % первичных случаев определялись отдаленные метастазы на момент постановки диагноза, 2,4 % – без установленной стадии заболевания (табл. 5). В г. Санкт-Петербурге эти показатели составили 63,4; 19; 11,2; 6,4 % (табл. 6) соответственно [6–8].

При анализе динамики распределения больных РП по стадиям в г. Санкт-Петербурге с 1994 по 2013 г. отмечается убедительная миграция стадий в пользу локализованных форм как по процентному соотношению, так и в абсолютных цифрах (рис. 6, 7). Наблюдается не только увеличение числа ранних форм за счет роста заболеваемости, но и одновременное снижение частоты распространенных случаев заболевания. Прирост локализованных стадий РП (I/II) составил за

Таблица 5

Заболеваемость РП населения России по стадиям в 2011–2013 гг.

Год	I	II	Стадия III	IV	Без стадии
2011	31,9 %	22,3 %	21,2 %	21,6 %	2,9 %
2012	34,6 %	21,2 %	20,1 %	21,5 %	2,6 %
2013	36,3 %	20,3 %	19,5 %	21,5 %	2,4 %

Таблица 6

Заболеваемость РП населения Санкт Петербурга по стадиям в 2011–2013 гг.

Год	I	II	Стадия III	IV	Без стадии
2011	34,8 %	26,1 %	19,2 %	14,9 %	5 %
2012	36,8 %	25,6 %	20,1 %	12,3 %	5,2 %
2013	39,7 %	23,7 %	19,1 %	11,2 %	6,3 %

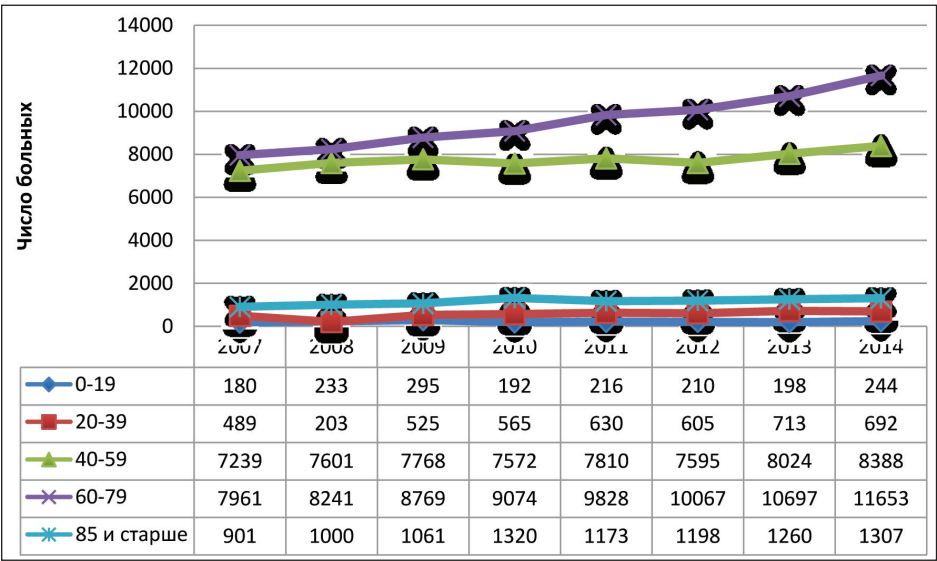


Рис. 5. Заболеваемость разных возрастных групп больных раком почки, Санкт-Петербург, 2007–2012 гг. Оба пола, в абсолютных цифрах [6, 7]

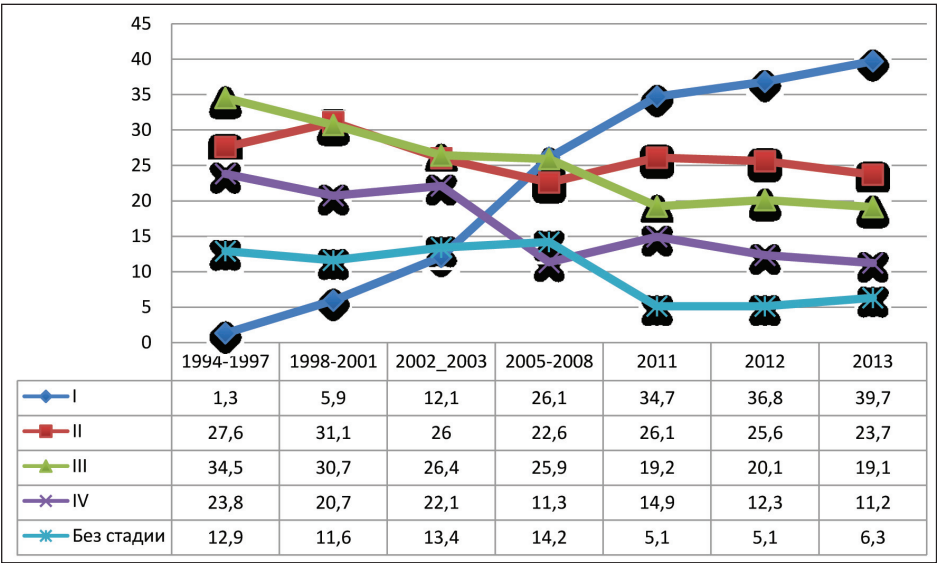


Рис. 6. Динамика изменений структуры заболеваемости РП в зависимости от стадии заболевания в Санкт Петербурге, 1994–2013 гг. Оба пола, %

рассматриваемый период 67,3 %, а уменьшение числа распространенных заболеваний – 27,6 %. Это подтверждает, что активное выявление РП существенно увеличивает число впервые выявленных локализованных форм, в основном за счет индолентных заболеваний и в меньшей степени за счет снижения числа местнораспространенных и метастатических процессов, позволяя далеко не всем больным вовремя получить радикальное, в том числе органосохраняющее лечение [6, 7].

С другой стороны, активное выявление образований малых размеров, возможно, приводит и к гипердиагностике РП, как и в случае рака предстательной железы. Это требует взвешенного отношения к выбору лечебной тактики при опухолях менее 4 см, далеко не все из них, особенно у лиц пожилого возраста, нужно «активно» лечить. Однако большинство популяционных исследований, посвященных тактике ведения пожилых

людей с объемными образованиями почек менее 3 см, демонстрируют более высокую опухолев-специфическую выживаемость при хирургическом лечении по сравнению с наблюдением. До 1,5 % всех аутопсий диагностируют индолентный РП [8]. Кроме того, почти половина опухолей диаметром до 1 см может быть представлена доброкачественными образованиями [9].

Уровень морфологического подтверждения злокачественного новообразования всех локализаций вырос с 74,2 % в 1997 г. до 86,7 % в 2012 г. К сожалению, на протяжении многих лет уровень морфологической верификации рака почки остается чрезвычайно низким. Это может быть обусловлено рядом важных факторов. У пациентов с метастатическим РП, когда не выполняется циторедуктивная нефрэктомия, часто верификация не проводится в силу очевидности и бесперспективности лечения опухолевого процесса, однако

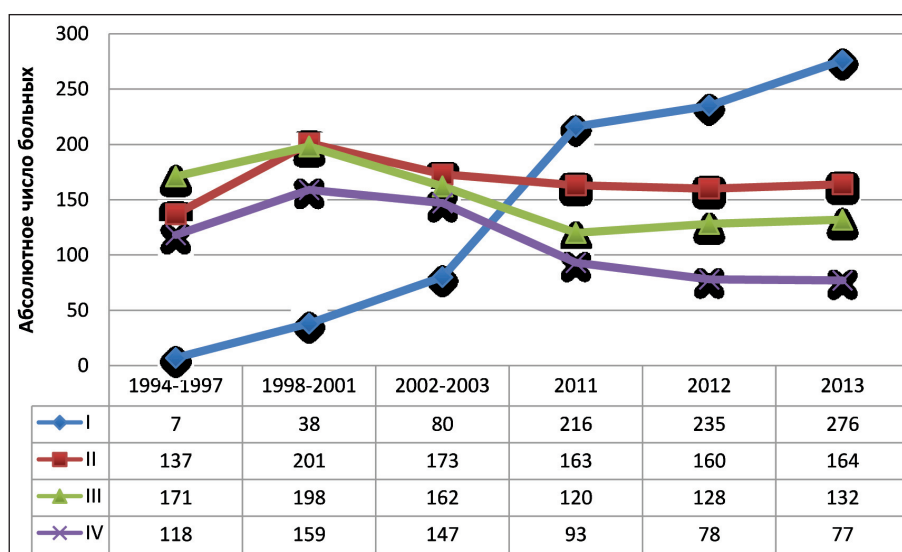


Рис. 7. Динамика изменений структуры заболеваемости РП в зависимости от стадии заболевания в Санкт-Петербурге, 1994–2013 гг. Оба пола в абсолютных значениях

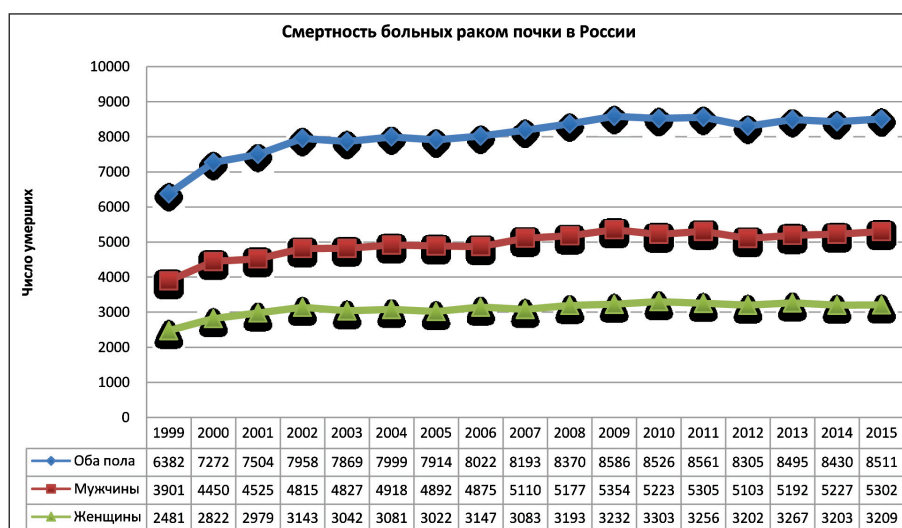


Рис. 8. Динамика смертности больных РП в России в абсолютных числах, 1997–2015 гг. [1]

подобная тактика категорически не приемлема. Перкутанная биопсия опухоли почки с гистологическим исследованием материала обязательна у этой категории больных. Гистологический тип рака почки определяет возможности современной таргетной терапии, делая выбор лекарственного препарата более осознанным. Под маской диссеминированного РП можно пропустить системный процесс с поражением почек, что кардинально меняет тактику лечения. Первичные неходжкинские лимфомы (НХЛ) почки – очень редкое заболевание [10], на их долю приходится 0,7 % экстранодальных лимфом в США и 0,1 % – в Японии. В отличие от первичных НХЛ вторичное поражение почек при распространенных стадиях НХЛ наблюдается часто, при патологоанатомическом исследовании оно отмечается в 37–47 % случаев. В то же время прижизненная диагностика не превышает 2,7–6 % [10]. Поэтому для дифференцированного диагноза рака почки с системным процессом, метастазами солидной опухоли и абсцессами требуется гистологическое исследование опухоли даже в тех случаях, когда диагноз кажется ясным. Другая ситуация у больных РП, которым планируется либо динамическое наблюдение, либо аблативные методы лечения. Оба метода не предусматривают непосредственного забора материала для гистологической верификации, но она должна обязательно проводиться путем перкутанной биопсии на этапе выбора тактики лечения. Полученные результаты могут коренным образом изменить консервативные планы на радикальное лечение. Низкая степень дифференцировки, саркоматоидный компонент, рак из собирательных трубочек потребуют полного удаления опухоли как с целью максимального радикализма, так и для более точной верификации процесса.

При достоверном приросте заболеваемости раком почки в России и выраженном увеличении числа локализованных форм в последнем десятилетии уровень смертности больных менялся мало, но начиная с 2009 г. отмечается некоторая тенденция к ее снижению (рис. 8). Так, в абсолютных цифрах уровень смертности больных обоих полов от рака почки в 1999 г. составил 6382 человека с последующим ростом до 8586 умерших в 2009 г., в дальнейшем интенсивность прироста несколько снизилась, и в 2015 г. умерло 8511 пациентов. Прирост смертности больных РП в абсолютных цифрах за период 1993–2013 гг. составил 19,1 %, за период

2003–2013 гг. – 8,3 %, в последнее десятилетие уровень этого показателя остается стабильным. Среди мужчин прирост смертности от РП в 1999–2013 гг. составил 23,9 %, в 2003–2013 гг. – 8,9 %, среди женщин – 19,1 и 8,3 % соответственно. Эта тенденция сохраняется и в относительных показателях смертности на 100 тыс. населения – нарастание смертности к 2009 г. с последующим ее снижением. В «грубых» показателях среди пациентов обоих полов прирост смертности от РП в 1999–2013 гг. составил 23,6 %, в 2003–13 гг. – 8,4 %. При оценке стандартизованного показателя наблюдается отсутствие динамики уровня смертности от РП за периоды 1999–2013 гг. и 2003–2013 гг., с его убылью в 2008–13 гг. на 9,5 % [1]. Таким образом, за счет увеличения частоты выявления ранних стадий РП наблюдается стабилизация показателей смертности с некоторой тенденцией к ее убыли в последние 5 лет.

Выводы

1. Отмечается стойкий рост заболеваемости РП, который обусловлен активным внедрением УЗИ и увеличением продолжительности жизни населения.

2. Активное раннее выявление РП и агрессивное лечение всех стадий рака почки привели к снижению уровня смертности этих больных в последние годы.

3. Особенности возрастассоциированной динамики заболеваемости и смертности больных РП демонстрируют необходимость регулярного УЗИ брюшной полости в более ранней возрастной группе, что приводит к снижению смертности в группе среднего возраста.

4. Расширение ультразвуковых методов диагностики приводит к выраженному приросту за короткий промежуток времени числа индолентных форм РП, что требует активного внедрения малоинвазивных органосохраняющих методов лечения.

5. Больные РП старшей возрастной группы имеют высокий риск смерти от этого заболевания, поэтому тактика их лечения не должна отличаться от более молодых пациентов.

6. Отсутствие гистологической верификации при образованиях почки недопустимо. Морфологическое подтверждение должно обязательно выполняться как у больных с метастатическим процессом, так и у больных с планируемыми аблативными методами лечения и наблюдением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М., 2016. 250.
2. Katz D.L., Zheng T., Holford T.R., Flannery J. Time trends in the incidence of renal carcinoma: analysis of Connecticut tumor Registry data, 1935–1989. *Int J Cancer*. 1994 Jul 1; 58 (1): 57–63.
3. Mathew A., Devesa S.S., Fraumeni J.F.Jr., Chow W.H. Global increases in kidney cancer incidence, 1973–1992. *Eur J Cancer Prev*. 2002; 11 (2): 171–8.

4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М., 2014. 250.

5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М., 2015. 250.

6. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге. СПб., 2015. 295.

7. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге. 1970–2006. СПб., 2007. 422.

8. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России (обзор статистической информации за 1993-2013 гг.). М.: 2015. 511.

9. Brookman-May S., Langenhuijsen J.F., Volpe A., Minervini A., Joniau S., Salagierski M., Roscigno M., Akdogan B., Vandromme A., Rodriguez-Faba O., Marszalek M. The role of active surveillance of small renal masses. *Minerva Med.* 2013 Jun; 104 (3): 237–59.

10. Богданов А.Н., Максимов А.Г., Аносов Н.А., Криволапов Ю.А. Неходжкинские лимфомы мочеполовой системы. Современная онкология. 2006; 8 (1): 22–25.

Поступила 25.07.17
Принята в печать 4.09.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Носов Александр Константинович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением урологии и общей онкологии, ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: nacuro@yandex.ru.

Лушина Полина Анатольевна, врач-онколог отделения урологии и общей онкологии, ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: pelagea86@gmail.com.

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

KIDNEY CANCER INCIDENCE AND MORTALITY IN RUSSIA AND SAINT-PETERSBURG

A.K. Nosov, P.A. Lushina

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint-Petersburg, Russia
10-12, Krasnogo Tekstilshchika Str., 191124-Saint-Petersburg, Russia. E-mail: nacuro@yandex.ru.

Abstract

The paper analyzes data on kidney cancer incidence and mortality in Russia and Saint-Petersburg, highlights the issues related to the diagnosis and treatment of kidney cancer, depending on the stage of the disease and the age of the patient. The incidence of kidney cancer has been steadily increasing over the last ten years, and this is predominantly related to the advances in imaging technology and because of the growth and aging of the population. In Russia, the kidney cancer incidence is expected to increase rapidly due to increases in proportion of early kidney cancer patients that makes it extremely important to improve the organ-preserving treatment of this disease. Morphological verification must necessarily be done both in patients with metastatic cancer and in patients planning to undergo ablation treatment.

Key words: kidney cancer, epidemiology, prediction of treatment response, survival.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Cancer incidence and mortality in Russia in 2014. Moscow, 2016. 250. [in Russian]
2. Katz D.L., Zheng T., Holford T.R., Flannery J. Time trends in the incidence of renal carcinoma: analysis of Connecticut tumor Registry data, 1935–1989. *Int J Cancer.* 1994 Jul 1; 58 (1): 57–63.
3. Mathew A., Devesa S.S., Fraumeni J.F.Jr., Chow W.H. Global increases in kidney cancer incidence, 1973–1992. *Eur J Cancer Prev.* 2002; 11 (2): 171–8.
4. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Cancer incidence and mortality in Russia in 2012. Moscow, 2014. 250. [in Russian]
5. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Cancer incidence and mortality in Russia in 2013. Moscow, 2015. 250. [in Russian]
6. Merabishvili V.M. Malignant tumors in Saint Petersburg. Saint-Petersburg, 2015. 295. [in Russian]

7. Merabishvili V.M. Cancer incidence in St. Petersburg between 1970 and 2006. St. Petersburg. Saint-Petersburg, 2007. 423. [in Russian]

8. Petrova G.V., Kaprin A.D., Gretsova O.P., Starinsky V.V. Cancer incidence in Russia (statistical review for 1993–2013). Moscow, 2015. 511. [in Russian]

9. Brookman-May S., Langenhuijsen J.F., Volpe A., Minervini A., Joniau S., Salagierski M., Roscigno M., Akdogan B., Vandromme A., Rodriguez-Faba O., Marszalek M. The role of active surveillance of small renal masses. *Minerva Med.* 2013 Jun; 104 (3): 237–59.

10. Bogdanov A.N., Maksimov A.G., Anosov N.A., Krivolapov Yu.A. Non-Hodgkin lymphoma of the urogenital system. *Current oncology.* 2006; 8 (1): 22–25. [in Russian]

Received 25.07.17
Accepted 4.09.17

ABOUT THE AUTHORS

Alexandr K. Nosov, MD, PhD, Head of Urologic Oncology Department, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: nacuro@yandex.ru.

Polina A. Lushina, MD, Physician, Department of Urologic Oncology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: pelagea86@gmail.com.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-104-109

УДК: 618.146-006.6:618.13-072.1

Для цитирования: Молчанов С.В., Коломиец Л.А., Шпилева О.В. Лапароскопическая передняя экзисцерация малого таза у больной раком шейки матки IVa стадии (клинический случай). Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (5): 104–109. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-104-109

For citation: Molchanov S. V., Kolomiets L. A., Shpileva O. V. Laparoscopic anterior pelvic exenteration for stage IVa cervical cancer (a case report). Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (5): 104–109. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-104-109

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ПЕРЕДНЯЯ ЭВИСЦЕРАЦИЯ МАЛОГО ТАЗА У БОЛЬНОЙ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ IVa СТАДИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

С.В. Молчанов, Л.А. Коломиец, О.В. Шпилева

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com

Аннотация

Основным возможным методом лечения больных раком шейки IVa стадии является хирургическое вмешательство. В последнее время показаны возможности лапароскопической экзисцерации в лечении распространенных форм злокачественных опухолей органов малого таза. **Описание клинического случая.** Приведен клинический случай лечения 61-летней пациентки с диагнозом: Рак шейки матки IVa (T4N0M0) стадии с прорастанием стенки мочевого пузыря и блоком обоих мочеточников. На первом этапе лечения, в связи с нарастающими явлениями почечной недостаточности, пациентке выполнена лапароскопия, двусторонняя уретерокутанеостомия. Затем, после нормализации показателей креатинина и мочевины, выполнена лапароскопическая передняя экзисцерация малого таза. В последующем проведен курс адъювантной дистанционной гамма-терапии на область малого таза. **Заключение.** Показана возможность использования лапароскопического доступа при хирургическом лечении рака шейки матки IVa стадии, осложненного блоком почек.

Ключевые слова: рак шейки матки, передняя экзисцерация органов малого таза, лапароскопия, уретерокутанеостомия.

Эвисцерация малого таза (ЭМТ) у женщин является операцией, сопровождающейся удалением двух или трех органов (мочевого пузыря, матки с шейкой матки и придатками, прямой кишки) единым блоком с иссечением или сохранением мышц тазового дна и мягких тканей промежности. Впервые эта операция описана А. Brunschwig (1948) у пациентки с рецидивом рака шейки матки [1]. Однако этих операций было немного из-за высокого уровня интра- и послеоперационных осложнений, а также послеоперационной летальности. В последние годы интерес к подобным вмешательствам вновь вырос благодаря совершенствованию методов анестезиологического и периоперационного обеспечения.

В исследовании Н.И. Yoo et al. проанализированы данные о лечении 61 пациентки с рецидивом рака шейки матки, из них у 42 выполнена тотальная экзисцерация малого таза, у 17 – передняя, у 2 – задняя ЭМТ [2]. У 1 пациентки, в связи с наличием пузырно-влагалищного свища, оперативное

лечение проведено первым этапом, в остальных случаях – после курса лучевой терапии. Частота осложнений составила 44 %, уровень 5-летней общей выживаемости – 56 %, 5-летней безрецидивной выживаемости – 44 %. Авторами установлены следующие наиболее значимые прогностические факторы течения заболевания: отсутствие опухолевых клеток по линии резекции ($p=0,019$), отсутствие распространения опухоли на стенку таза ($p=0,019$) и на прямую кишку ($p=0,019$). Поражение опухолью мочевого пузыря не оказывало влияния на показатели общей выживаемости ($p=0,113$). Исследования, проведенные рядом авторов (таблица), показали возможность экзисцерации малого таза у онкогинекологических больных. При этом отмечен высокий уровень как ранних, так и поздних осложнений, что ограничивает применение данного метода хирургического лечения.

Широкое применение лапароскопических технологий в хирургии органов малого таза спо-

Таблица

Эффективность эвисцерации органов малого таза у онкогинекологических больных лапаротомным доступом

Авторы, дата публикации	Число больных	Ранние осложнения	Поздние осложнения	Интраоперационная летальность	5-летняя выживаемость
Sharma S. et al., 2005 [3]	48	27 %	75 %	4 %	30 %
Goldberg G.L. et al., 2006 [4]	103	Не указано		1 %	47 %
Marnitz S. et al., 2006 [5]	55	11 %	75 %	6 %	37 %
Fleisch M.C. et al., 2007 [6]	203	40,9 %		—	22 %
Maggioni A. et al., 2009 [8]	106	48 %	49 %	—	Не указано
Benn T. et al., 2011 [8]	54	50 %	—	—	34 %

способствует расширению показаний для применения данного метода у онкологических больных, что подтверждается ростом публикаций на эту тему. В 2003 г. С. Romel et al. опубликовали результаты выполнения первой лапароскопической тотальной эвисцерации малого таза при лечении рецидива рака шейки матки [9]. К. Yang et al. провели анализ 11 случаев (8 мужчин и 3 женщины) хирургического лечения распространенного рака органов малого таза [10]. Ни в одном случае не отмечено интраоперационных осложнений и конверсии на лапаротомию. При лапароскопических вмешательствах по сравнению с открытым доступом наблюдалось увеличение продолжительности оперативного вмешательства – 565,2 против 468,2 мин ($p=0,004$), уменьшение объема кровопотери – 547,3 против 1033 мл ($p<0,001$) и времени нахождения пациента в стационаре после операции – 15,3 и 22,4 дня ($p=0,004$). Отдаленные результаты: 1 пациент умер от ТЭЛА через 7 мес после оперативного лечения, 1 пациент умер через 12 мес от прогрессирования заболевания в виде отдаленных метастазов, 9 пациентов состоят на диспансерном наблюдении без признаков прогрессирования заболевания, медиана наблюдения – 11,1 мес.

В ретроспективный анализ, проведенный К. Uehara et al., были включены данные о 67 больных со злокачественными образованиями малого таза, которым проведено лечение в объеме тотальной эвисцерации малого таза. В 58 случаях хирургическое лечение проведено лапаротомным доступом (ЛТ), в 9 – лапароскопическим (ЛС) [11]. Время операции в сравниваемых группах не отличалось – 935 мин и 883 мин соответственно ($p=0,398$). Объем кровопотери у пациенток в лапароскопической группе был статистически значимо меньше, чем при лапаротомном доступе, – 830 мл и 2769 мл ($p=0,003$). При анализе характера циторедукции в группах различий получено не было, операция в объеме R0 при лапароскопическом доступе выполнена в 77,8 %, при открытом – в 75,9 % случаев. Анализ частоты периоперационных осложнений вообще и больших осложнений по шкале The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center surgical secondary events grading system показал более низкие показатели при ЛС – 66,7

и 0 % по сравнению с ЛТ – 89,7 и 32,8 % соответственно, однако эти различия не были статистически значимыми ($p=0,095$ и $p=0,053$). Отмечено меньшее пребывание в стационаре пациенток с лапароскопическим доступом – 27 сут, чем после лапаротомии, – 43 сут ($p=0,003$).

Таким образом, на данный момент показана целесообразность выполнения эвисцерации малого таза при местнораспространенном раке органов малого таза, в том числе лапароскопическим доступом.

Клинический случай

Пациентка О., 61 г., поступила в отделение онкогинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в октябре 2015 г. При поступлении предъявляла жалобы на боли внизу живота, сухость во рту, слабость, повышенную утомляемость. Из анамнеза отмечено, что при проведении профилактического осмотра по месту жительства выявлена опухоль шейки матки с признаками прорастания в мочевого пузырь. При гинекологическом осмотре влагалище емкое, шейка матки представлена опухолью, резко смещена к мочевому пузырю, с трудом выводится в зеркалах, своды укорочены, инфильтрация не доходит до стенок таза, отмечается инфильтрация верхней трети влагалища. При лабораторном обследовании отмечалось снижение уровня гемоглобина до 97 г/л и повышение креатинина и мочевины до 286 мкмоль/л и 16,8 ммоль/л соответственно. Остальные показатели – в пределах нормы.

По данным МРТ малого таза в области шейки матки визуализировалось мягкотканное опухолевое образование, наибольшим объемом располагающееся в области передней губы, с распространением на левую боковую стенку и частично на заднюю губу, размеры опухоли – 52×41×65 мм, опухоль инфильтрирует все слои шейки и цервикальный канал, который не визуализируется из-за опухоли (рис. 1). Опухоль инфильтрирует все слои матки в области передней стенки, с распространением в ее полость. В области левого бокового ребра матки имеется распространение на параметральную клетчатку, левую маточную трубу и левый яичник. Опухоль инфильтрирует ретроцервикальную клетчатку, с распространением на заднюю стенку

мочевого пузыря, с поражением устья и нижнего сегмента правого мочеточника и устья левого мочеточника. Оба мочеточника с явлениями супрастенотического расширения (рис. 2). В почках расширены все группы чашечек. Нижний полюс опухоли распространяется на уретру, циркулярно инфильтрируя последнюю, и на переднюю стенку влагалища. При контрастном усилении опухоль интенсивно накапливает контрастное вещество, в режиме DWI имеет гиперинтенсивный сигнал. В полости матки – T1-гиперинтенсивная жидкость, вероятно, геморрагического характера. Левый яичник, размером 23×16 мм, инфильтрирован опухолью в области медиальных отделов. Правый

яичник, размером 18×11 мм, прилежит к задней стенке матки, судить о его инфильтрации сложно. По ходу наружных подвздошных сосудов слева цепочки лимфоузлов, размером до 11 мм.

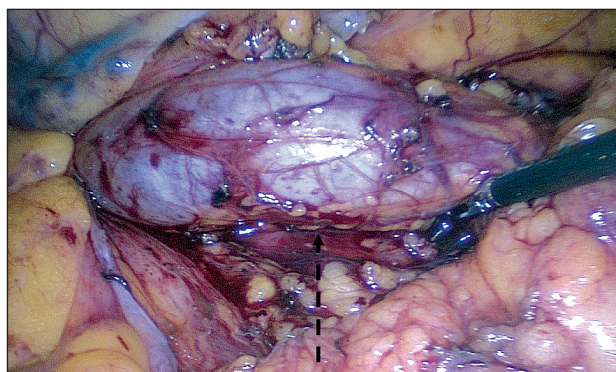
При нефросцинтиграфии получены данные за нефункционирующую правую почку, отмечено снижение фильтрационной и выделительной функции левой почки, общая скорость клубочковой фильтрации снижена до 42,1 (нижняя граница нормы для данной пациентки – 73 мл/мин). При цистоскопии выявлено опухолевое поражение мочевого пузыря, исходящее извне. По данным колоноскопии признаков прорастания опухоли в прямую кишку не отмечено. При рентгенографии органов грудной



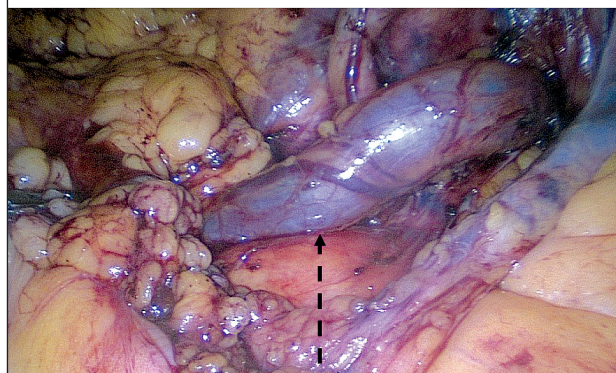
Рис. 1. МРТ малого таза. Опухоль шейки матки с признаками прорастания стенки мочевого пузыря, инфильтрации клетчатки малого таза, влагалища



Рис. 2. МРТ малого таза. Расширенные мочеточники с двух сторон



А



Б

Рис. 3. Лапароскопия. Расширение мочеточников (А – правого, Б – левого)

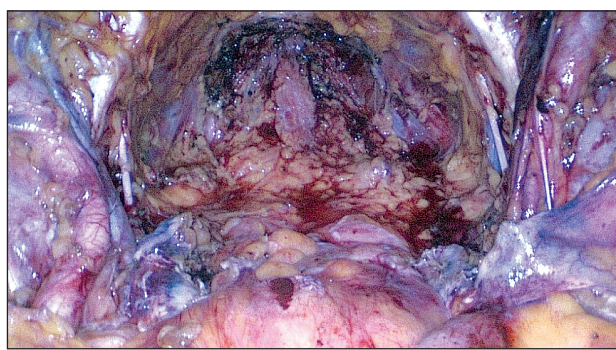


Рис. 4. Лапароскопия. Операционное поле после удаления опухоли



Рис. 5. Макропрепарат. Матка, шейка матки, придатки в едином конгломерате с мочевым пузырем, клетчаткой малого таза

клетки признаков метастатического поражения легких не выявлено.

Таким образом, по результатам обследования получены данные за рак шейки матки с признаками прорастания мочевого пузыря с полным блоком правого мочеточника и частичным блоком левого мочеточника.

За время проведения обследования отмечалось повышение уровня креатинина в сыворотке крови с 286 мкмоль/л до 391 мкмоль/л и мочевины с 16,8 до 19,1 ммоль/л. Учитывая признаки нарастающей почечной недостаточности, принято решение о проведении лапароскопической двусторонней уретерокутанеостомии. При ревизии отмечалось расширение правого мочеточника до 35 мм, левого до 20 мм (рис. 3). Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Отмечалось снижение креатинина до 185 мкмоль/л и мочевины до 10,5 ммоль/л. Через 2 нед, учитывая положительную динамику лабораторных показателей, принято решение о проведении основного этапа хирургического лечения. Выполнена операция в объеме лапароскопической передней эвисцерации малого таза, тазовой лимфаденэктомии (рис. 4). Продолжительность операции – 290 мин, кровопотеря – 100 мл. Макропрепарат: удаленные

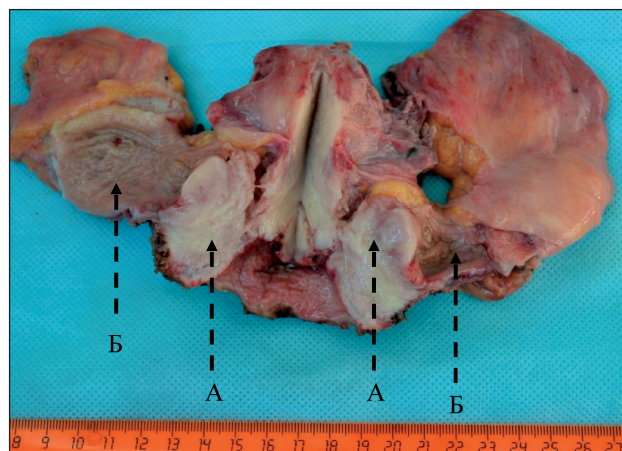


Рис. 6. Макропрепарат на разрезе. Опухоль шейки матки с признаками прорастания в заднюю стенку мочевого пузыря (А – опухоль шейки матки, Б – стенка мочевого пузыря)

матка, придатки, параметральная клетчатка в едином конгломерате с мочевым пузырем (рис. 5), из шейки матки исходит опухолевый узел до 5 см в диаметре, прорастающий заднюю стенку мочевого пузыря (рис. 6). Явно увеличенных лимфоузлов в параметральной клетчатке нет. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Гистологическое исследование макропрепарата (№№ 22084–114/15, 6.11.15): плоскоклеточный рак шейки матки с участками низкой и умеренной степени дифференцировки с врастанием в мышечный слой мочевого пузыря, лимфоузлы – без метастазов, по линии резекции опухоли нет.

Дополнительно в послеоперационном периоде пациентка получила курс дистанционной гамма-терапии на область малого таза, СОД 46 Гр. Лучевых реакций не наблюдалось.

При диспансерном наблюдении признаков прогрессирования заболевания нет.

Представленный клинический случай показывает возможность выполнения хирургического лечения в объеме лапароскопической передней эвисцерации малого таза у больной раком шейки матки IVa стадии, осложненного почечной недостаточностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benn T., Brooks R.A., Zhang Q., Powell M.A., Thaker P.H., Mutch D.G., Zigelboim I. Pelvic exenteration in gynecologic oncology: a single institution study over 20 years. *Gynecol Oncol.* 2011 Jul; 122 (1): 14–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.03.003.
2. Brunschwig A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma; a one-stage. *Cancer.* 1948 Jul; 1 (2): 177–83.
3. Fleisch M.C., Pantke P., Beckmann M.W., Schnuerch H.G., Ackermann R., Grimm M.O., Bender H.G., Dall P. Predictors for longterm survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers. *J Surg Oncol.* 2007 May 1; 95 (6): 476–84.
4. Goldberg G.L., Sukumvanich P., Einstein M.H., Smith H.O., Anderson P.S., Fields A.L. Total pelvic exenteration: the Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center Experience (1987 to 2003). *Gynecol Oncol.* 2006; 101: 261–268.
5. Maggioni A., Roviglione G., Landoni F., Zanagnolo V., Peiretti M., Colombo N., Boccalone L., Biffi R., Minig L., Morrow C.P. Pelvic exenteration: ten-year experience at the European Institute of Oncology in Milan. *Gynecol Oncol.* 2009 Jul; 114 (1): 64–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.03.029.
6. Marnitz S., Köhler C., Müller M., Behrens K., Hasenbein K., Schneider A. Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2006 Dec; 103 (3): 1023–30.
7. Pomel C., Rouzier R., Pocard M., Thoury A., Sideris L., Morice P., Duvillard P., Bourgain J.L., Castaigne D. Laparoscopic total pelvic exenteration for cervical cancer relapse. *Gynecol Oncol.* 2003. Vol. 91. P. 616–618.
8. Sharma S., Odunsi K., Driscoll D., Lele S. Pelvic exenterations for gynecological malignancies: twenty-year experience at Roswell Park Cancer Institute. *Gynecol Oncol.* 2003 Dec; 91 (3): 616–8.
9. Uehara K., Nakamura H., Yoshino Y., Arimoto A., Kato T., Yokoyama Y., Ebata T., Nagino M. Initial experience of laparoscopic pelvic exenteration and comparison with conventional open surgery. *Surg Endosc.* 2016 Jan; 30 (1): 132–8. doi: 10.1007/s00464-015-4172-3.
10. Yang K., Cai L., Yao L., Zhang Z., Zhang C., Wang X., Tang J., Li X., He Z., Zhou L. Laparoscopic total pelvic exenteration for pelvic

malignancies: the technique and short-time outcome of 11 cases. *World J Surg Oncol.* 2015 Oct 15; 13: 301. doi: 10.1186/s12957-015-0715-2.

11. Yoo H.J., Lim M.C., Seo S.S., Kang S., Yoo C.W., Kim J.Y., Park S.Y. Pelvic exenteration for recurrent cervical cancer: ten-year experience at

National Cancer Center in Korea. *J Gynecol Oncol.* 2012 Oct; 23 (4): 242–50. doi: 10.3802/jgo.2012.23.4.242.

Поступила 15.04.17
Принята в печать 3.07.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Молчанов Сергей Валериевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com. SPIN-код: 2719-3289.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделением гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6316-1146.

Шпилева Ольга Владимировна, младший научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: Lela2009@sibmail.ru. SPIN-код: 1441-0681.

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

LAPAROSCOPIC ANTERIOR PELVIC EXENTERATION FOR STAGE IVa CERVICAL CANCER (A CASE REPORT)

S.V. Molchanov, L.A. Kolomiets, O.V. Shpileva

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
5, Kooperativny Street., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com

Abstract

Recently, there has been an increasing use of laparoscopy in the surgical treatment of gynecologic cancer. We aimed to analyze the feasibility of performing laparoscopic pelvic extenteration for stage IVa cervical cancer. **Case report.** We present the case of a 61-year-old patient diagnosed with stage IVa (T4N0M0) cervical cancer. The examination revealed cervical cancer invading the bladder wall and extending to the mouth of ureters. The patient underwent laparoscopy and bilateral ureterocutaneostomy as the first line treatment. When creatinine and urea blood levels were in the normal range, the patient underwent laparoscopic anterior pelvic exenteration as the second line treatment. After surgery the patient received pelvic external beam radiation therapy. The follow-up period was 6 months. **Conclusion.** We have shown the feasibility of performing laparoscopic anterior pelvic exenteration for stage IVa cervical cancer complicated by complete obstruction of one kidney and partial obstruction of another kidney.

Key words: cervical cancer, anterior pelvic exenteration, laparoscopy, ureterocutaneostomy.

REFERENCES

1. Benn T., Brooks R.A., Zhang Q., Powell M.A., Thaker P.H., Mutch D.G., Zigelboim I. Pelvic exenteration in gynecologic oncology: a single institution study over 20 years. *Gynecol Oncol.* 2011 Jul; 122 (1): 14–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.03.003.
2. Brunschwig A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma; a one-stage. *Cancer.* 1948 Jul; 1 (2): 177–83.
3. Fleisch M.C., Pantke P., Beckmann M.W., Schnuerh H.G., Ackermann R., Grimm M.O., Bender H.G., Dall P. Predictors for longterm survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers. *J Surg Oncol.* 2007 May 1; 95 (6): 476–84.
4. Goldberg G.L., Sukumvanich P., Einstein M.H., Smith H.O., Anderson P. S., Fields A.L. Total pelvic exenteration: the Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center Experience (1987 to 2003). *Gynecol Oncol.* 2006; 101: 261–268.
5. Maggioni A., Roviglione G., Landoni F., Zanagnolo V., Peiretti M., Colombo N., Bocciarelli L., Biffi R., Minig L., Morrow C.P. Pelvic exenteration: ten-year experience at the European Institute of Oncology in Milan. *Gynecol Oncol.* 2009 Jul; 114 (1): 64–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.03.029.
6. Marnitz S., Köhler C., Müller M., Behrens K., Hasenbein K., Schneider A. Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2006 Dec; 103 (3): 1023–30.

7. Pomel C., Rouzier R., Pocard M., Thoury A., Sideris L., Morice P., Duvillard P., Bourgain J.L., Castaigne D. Laparoscopic total pelvic exenteration for cervical cancer relapse. *Gynecol Oncol.* 2003. Vol. 91. P. 616–618.
8. Sharma S., Odunsi K., Driscoll D., Lele S. Pelvic exenterations for gynecological malignancies: twenty-year experience at Roswell Park Cancer Institute. *Gynecol Oncol.* 2003 Dec; 91 (3): 616–8.
9. Uehara K., Nakamura H., Yoshino Y., Arimoto A., Kato T., Yokoyama Y., Ebata T., Nagino M. Initial experience of laparoscopic pelvic exenteration and comparison with conventional open surgery. *Surg Endosc.* 2016 Jan; 30 (1): 132–8. doi: 10.1007/s00464-015-4172-3.
10. Yang K., Cai L., Yao L., Zhang Z., Zhang C., Wang X., Tang J., Li X., He Z., Zhou L. Laparoscopic total pelvic exenteration for pelvic malignancies: the technique and short-time outcome of 11 cases. *World J Surg Oncol.* 2015 Oct 15; 13: 301. doi: 10.1186/s12957-015-0715-2.
11. Yoo H.J., Lim M.C., Seo S.S., Kang S., Yoo C.W., Kim J.Y., Park S.Y. Pelvic exenteration for recurrent cervical cancer: ten-year experience at National Cancer Center in Korea. *J Gynecol Oncol.* 2012 Oct; 23 (4): 242–50. doi: 10.3802/jgo.2012.23.4.242.

Received 15.04.17
Accepted 3.07.17

ABOUT THE AUTHORS

Sergey V. Molchanov, MD, PhD, Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com. SPIN-code: 2719-3289.

Larisa A. Kolomiets, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 6316-1146.

Olga V. Shpileva, MD, Researcher, Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: Lela2009@sibmail.ru. SPIN-code: 1441-0681.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Левченко Н.Е., Сидоренко Ю.С. Ранний рецидив минимального рака эндометрия (клинический случай). Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (5): 110–114. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-110-114.

For citation: Levchenko N.E., Sidorenko Y.S. Early recurrence of well-differentiated endometrial cancer (a case report). Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (5): 110–114. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-110-114.

РАННИЙ РЕЦИДИВ МИНИМАЛЬНОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Н.Е. Левченко¹, Ю.С. Сидоренко²

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
г. Москва, Россия¹

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: n.levchenko@ronc.ru, levch.1975@mail.ru¹

Южный научный центр Российской академии наук, г. Ростов-на-Дону, Россия²
344006, г. Ростов-на-Дону, пр. Чехова, 41²

Аннотация

Актуальность. Рак эндометрия занимает шестое ранговое место среди злокачественных новообразований у женского населения в мире, и его доля составляет 4,8 %. Одним из нерешенных вопросов при лечении данной патологии является лечение рецидивов рака эндометрия. Некоторые рецидивы, например в культе влагалища, в ведущих онкологических клиниках успешно лечат с помощью хирургического вмешательства, лучевой терапии или комбинированным методом. К редким случаям можно отнести ранние рецидивы при высокодифференцированном минимальном раке эндометрия, особенно требующие симультанных операций. **Описание клинического случая.** Представлен редкий случай рецидива минимального рака эндометрия у пациентки 65 лет, возникшего через 10 мес после экстирпации матки с придатками, выполненный лапароскопическим доступом. Рецидивная опухоль эндометрия с прорастанием в ректосигмоидный отдел толстой кишки, стенку мочевого пузыря и правого мочеточника клинически проявляла себя сильными болями, требовавшими назначения наркотических анальгетиков. Больной была выполнена комбинированная операция в объеме удаления рецидивной опухоли, резекции мочевого пузыря и левого мочеточника, верхнеампулярного отдела прямой кишки с формированием анастомозов и проведена последующая многокурсовая химиотерапия. **Заключение.** Соблюдение принципов абластики во время хирургического вмешательства лапароскопическим либо лапаротомным доступом помогает избежать рецидивов при прогностически благоприятных формах рака. При рецидиве опухолей, мало чувствительных к химиолучевому лечению, комбинированные операции являются единственным возможным шансом на улучшение состояния, а иногда и полное выздоровление.

Ключевые слова: рак эндометрия, рецидивная опухоль, высокодифференцированная аденокарцинома.

В 2013 г. в России было зарегистрировано 22 242 новых случая рака эндометрия. За период с 2008 по 2013 г. абсолютное число вновь выявленных больных раком эндометрия увеличилось на 18,4 %. В структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями его доля составила 7,7 % [1]. Рак эндометрия занимает шестое ранговое место среди злокачественных новообразований у женского населения в мире, и его доля составляет 4,8 %. По данным Globocan [2], в 2012 г. было диагностировано 320 тыс. новых случаев рака эндометрия, из них 53 % приходилось на развитые страны.

Одной из основных причин неудач в лечении рака эндометрия являются рецидивы опухоли. Причем вероятность появления рецидива прогрес-

сивно уменьшается с удлинением промежутка времени после первичного лечения. В первые 2 года после лечения возникает более 80 % рецидивов, которые относят к ранним. Некоторые рецидивы, например в культе влагалища, в ведущих онкологических клиниках успешно лечат с помощью хирургического вмешательства, лучевой терапии или комбинированным методом. Однако если рецидивы нерезектабельны и не подлежат лучевому лечению, в тех случаях когда облучение проводилось на этапе первичного лечения, терапией выбора остается гормональная либо химиотерапия [3]. К редким случаям можно отнести ранние рецидивы при высокодифференцированном минимальном раке эндометрия, особенно если они потребовали выполнения комбинированной операции.

Одной из причин появления раннего рецидива являются интраоперационные погрешности, связанные с травмой и перфорацией матки, что приводит к нарушению принципов абластики. По данным ряда авторов, риск повреждения мочевого пузыря при лапароскопических операциях (от 2 до 10 %) в несколько раз превышает таковой при открытых вмешательствах [4, 5]. На ятрогенные травмы мочевого пузыря при лапароскопических операциях приходится более половины всех урологических повреждений в хирургии органов малого таза [6].

Представляем клинический случай пациентки С., 65 лет, которая по месту жительства по поводу минимального рака эндометрия T1aN0M0 была оперирована 27.03.14 лапароскопическим доступом в объеме экстирпации матки с придатками. Гистологическое исследование № 38992, пересмотренное в РОНЦ: очаги высокодифференцированной аденокарциномы в полипе. Послеоперационный период осложнился пузырно-влагалищным свищем, в связи с чем производилось ушивание свища. С января 2015 г. у пациентки возникли боли внизу живота. Многократное обследование по месту жительства не выявляло причин болевого синдрома, который постепенно усиливался. Была предложена симптоматическая терапия, пациентка около 3 мес принимала сильнодействующие анальгетики. По настоянию пациентки врачом онкологического диспансера направлена в Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина для определения дальнейшей тактики ведения. При обследовании в РОНЦ обнаружена рецидивная опухоль эндометрия с прорастанием в ректосигмоидный отдел толстой кишки, стенку мочевого пузыря и правый мочеточник.

Результаты клинико-диагностических исследований

УЗИ (23.10.15) при трансабдоминальном исследовании: в подвздошной области справа определяется образование с тяжистыми неровными контурами размером 5,5×6,4×5,8 см, при трансвагинальном исследовании – 3,8×3,2×4,0 см, прилежащее к стенке кишки, граница между ними отчетливо не прослеживается, в просвете кишки определяется опухолевый узел размером 2,5×2,4 см, прилежащий к стенке мочевого пузыря и подвздошным сосудам. Правая почка размером 10,0×4,5 см, корковый слой истончен до 1,0 см, лоханка расширена до 2,1 см. Мочеточник в верхней трети до 1,6 см. Левая почка – без особенностей. Заключение: рецидив основного заболевания в малом тазу; уретеропиелозэкстазия справа (рис. 1).

Колоноскопия (26.10.15): на уровне ректосигмоидного отдела (20 см по колоноскопу) определяется деформация и сужение просвета кишки за счет сдавления извне, при этом слизистая в этом отделе багровая, инфильтрирована с участками разрыхления и кровоточивости; провести аппарат

выше не представляется возможным. Из-за опасности перфорации кишки биопсия нецелесообразна. Заключение: эндоскопическая картина может соответствовать вторичному опухолевому поражению ректосигмоидного отдела толстой кишки с признаками субкомпенсированного стеноза.

Ирригоскопия (20.11.15): сужение и грубая деформация нижней трети сигмовидной и верхней трети прямой кишки, протяженностью 4,5 см; просвет кишки щелевидный, сужен до 0,5 см. Заключение: рецидив основного заболевания, стеноз сигмовидной и прямой кишки (рис. 2).

Выделительная урография (28.10.15): справа чашечно-лоханочная система почки и мочеточник



Рис. 1. Ультразвуковое исследование органов малого таза

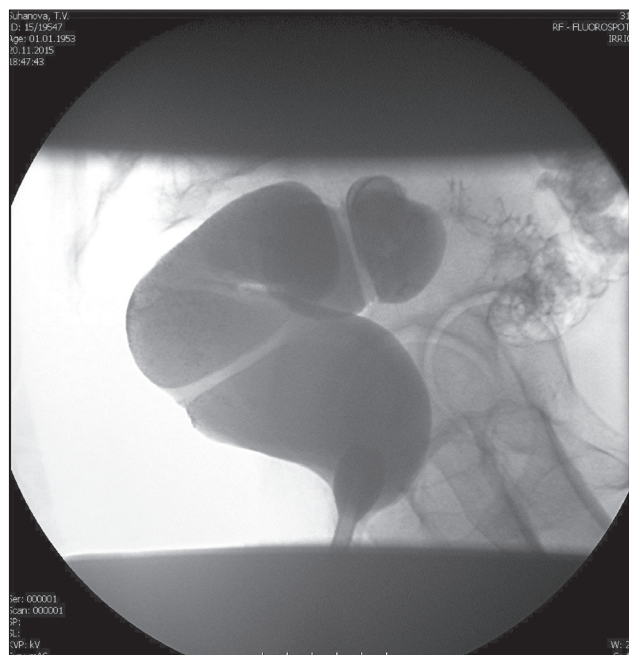


Рис. 2. Ирригоскопия. Опухолевый стеноз дистальных отделов толстой кишки

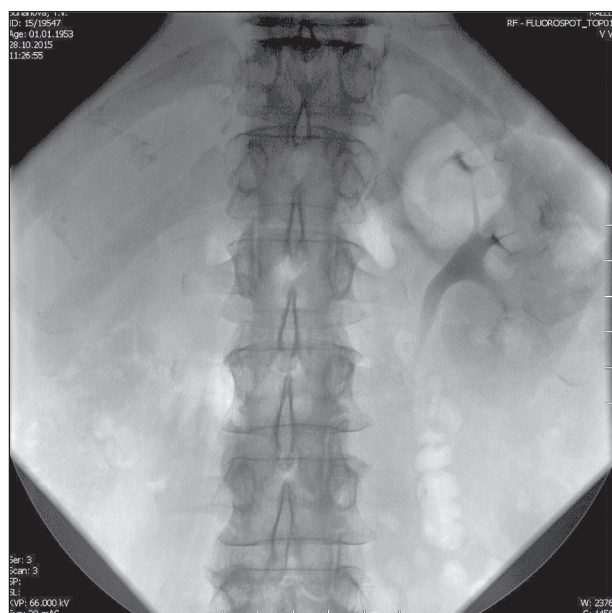


Рис. 3. Выделительная урография. Афункциональная правая почка

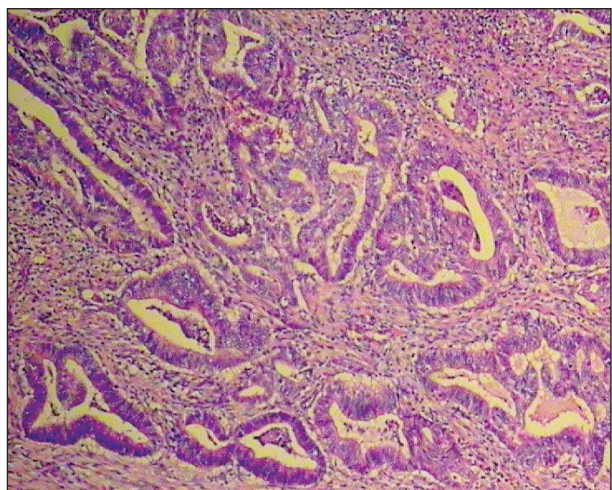


Рис. 4. Микрофото. Рецидивная опухоль, окраска гематоксилином и эозином, увеличение 20×10

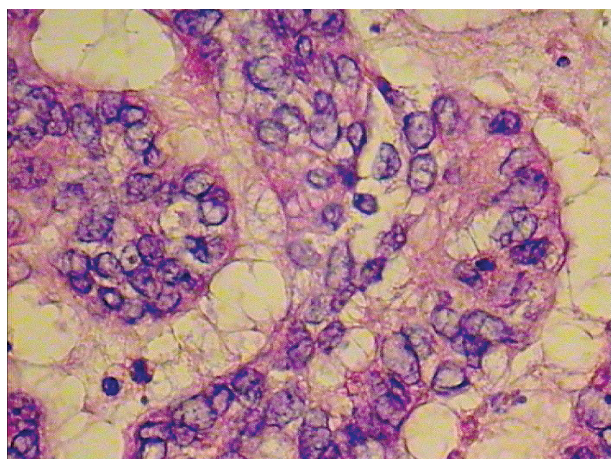


Рис. 5. Микрофото. Рецидивная опухоль, окраска гематоксилином и эозином, увеличение 40×10

не контрастируются (отсроченный снимок через 1,5 ч). Заключение: значительное снижение выделительной функции правой почки (рис. 3).

Рентгеновская компьютерная томография: лоханка правой почки расширена до 2,0 см, мочеточник – до 1,5 см до уровня таза. Функция правой почки снижена. Над правой половиной культи влагалища, сливаясь с ее изображением, определяется васкуляризированная опухоль с полициклическими контурами, размером 4,2×3,3 см. Опухоль тесно прилежит и сдавливает правую стенку ректосигмоидного отдела толстой кишки и задне-правую стенку мочевого пузыря, имеется инфильтрация стенки кишки и пузыря. К опухоли по касательной прилежат внутренние подвздошные сосуды без явных признаков врастания. Заключение: рецидив опухоли матки в правой половине культи влагалища, врастающий в стенку ректосигмоидного отдела толстой кишки и мочевого пузыря. Блок правого мочеточника на уровне опухоли. Правосторонняя пиелонефрозэкстазия.

23.11.15 произведена лапаротомия. При ревизии в малом тазу выявлен выраженный спаечный процесс, определяется опухоль, врастающая в верхнеампулярный отдел прямой кишки, нижнюю треть правого мочеточника, в стенку мочевого пузыря, мочеточник расширен до 2,5 см. Выполнено удаление рецидивной опухоли с резекцией мочевого пузыря, правого мочеточника, верхнеампулярного отдела прямой кишки. Произведена пересадка мочеточника с формированием уретероцистонеоанастомоза, формирование межкишечного анастомоза «конец в бок».

Результат морфологического исследования (№ 43341/15 от 01.12.15): фрагмент стенки толстой кишки с разрастанием аденокарциномы умеренной степени дифференцировки, имеет место метастаз эндометриоидной аденокарциномы с прорастанием всех слоев стенки кишки. Опухоль представлена разрастаниями аденокарциномы эндометриоидного типа (рис. 4, 5). При микроскопическом исследовании в опухолевом конгломерате определяется фрагмент шейки матки, выстланный многослойным плоским неороговевающим эпителием (очевидно, следствие нерадикальной первой операции), фрагмент стенки мочевого пузыря без выстилки и фрагмент стенки мочеточника длиной 4 см.

Пациентка выписана на 18-е сут после оперативного лечения в удовлетворительном состоянии, заживление первичным натяжением. Консультирована химиотерапевтом, рекомендовано проведение химиотерапии по схеме карбоплатин АУС-6 один раз в 21 день под контролем УЗИ каждые 2 нед (6 курсов). Через 12 мес после оперативного лечения пациентка обратилась в РОНЦ для проведения обследования и определения дальнейшей тактики лечения. Пациентка чувствует себя хорошо, признаков опухолевого процесса не выявлено, рекомендовано динамическое наблюдение.

Представленным клиническим случаем мы хотели еще раз напомнить, что крайне важно соблюдение всех принципов абластики во время оперативного вмешательства, особенно лапароскопическим доступом, связанных с применением маточного манипулятора, возможностью попадания опухолевых клеток через маточные трубы либо перфорированную стенку матки. Проведение комбинированных операций у пациенток данной

сложной категории является единственным возможным шансом на улучшение состояния, избавление от опухоли, а иногда и полное выздоровление. Однако показания для хирургического лечения при рецидивных опухолях должны быть строго определены в зависимости от степени распространения опухолевого процесса, общего состояния пациентки и онкологического прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. Онкогинекология. 2015; 1: 8.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Bray F. Globocan 2012. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base № 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2013.

3. Дасаи Ф.Дж., Крисман У.Т. Клиническая онкогинекология. М.: Практическая медицина. 2012; 2: 75.
4. Лопаткин Н.А. Урология. Национальное руководство. М.: Медицина, 2009; 1019.
5. Федоров И.В., Дубровин В.Н. Урологические осложнения лапароскопической хирургии. Казань, 2010. 15.
6. Hurt G. Lower urinary tract injury: Prevention, recognition and management. Urogynecology and reconstructive pelvic surgery. St Louis: Mosby, 1999.

Поступила 7.03.17
Принята в печать 28.08.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Левченко Наталья Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: n.levchenko@ronc.ru. SPIN-код: 9905-3077.
Сидоренко Юрий Сергеевич, профессор, академик Российской академии наук, член Президиума Южного научного центра РАН (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 0004-2485.

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

EARLY RECURRENCE OF WELL-DIFFERENTIATED ENDOMETRIAL CANCER (A CASE REPORT)

N.E. Levchenko¹, Yu.S. Sidorenko²

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia¹
24, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: n.levchenko@ronc.ru, levch.1975@mail.ru¹
Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don, Russia²
41, Chekhova prospect, 344006-Rostov-on-Don, Russia²

Abstract

Endometrial cancer is the 6-th most common malignancy in women worldwide, accounting for about 4.8 % of all female cancers. The treatment of recurrent endometrial cancer remains a major challenge. Some endometrial cancer recurrences, for example vaginal stump recurrence, are reported to be effectively treated with surgical resection and radiation therapy. Early recurrence of early-stage well-differentiated endometrial cancer is uncommon. **Case report.** Herein we report a rare case of recurrent well-differentiated endometrial cancer in a 65-year-old woman. The patient had recurrence 10 months after laparoscopic hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. Recurrent endometrial tumor with extension into the rectosigmoid colon, urinary bladder and the right ureter manifested itself clinically with severe pain requiring the use of opioids. The recurrent tumor was removed. Resection of the bladder, left ureter and upper ampular rectum was followed by anastomosis. The patient received multiple cycles of chemotherapy. **Conclusion.** Compliance with the principles of ablastics during the laparoscopic or laparotomic surgery helps to avoid recurrence in patients with prognostically favorable cancer. In case of recurrence, combined operations are the only possible chance of improving survival of patients with locally advanced or recurrent tumors, which are insensitive to chemoradiotherapy.

Key words: endometrial cancer, recurrent tumor, well-differentiated adenocarcinoma.

REFERENCES

1. *Axel E.M.* Morbidity and mortality from malignant neoplasms of the female reproductive system in Russia. *Oncogynecology*. 2015; 1: 8. [in Russian]
2. *Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Bray F.* Globocan 2012. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base № 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2013.
3. *DiSaia P.J., Creasman W.T.* Clinical Gynecologic Oncology. Moscow. Practical medicine. 2012; 2: 75. [in Russian]

4. *Lopatkin N.A.* Urology. National leadership. Moscow: Medicine, 2009. 1019. [in Russian]
5. *Fedorov I.V.* Urological complications of laparoscopic surgery. A manual for physicians. Kazan. 2010. P. 15. [in Russian]
6. *Hurt G.* Lower urinary tract injury: Prevention, recognition and management. Urogynecology and reconstructive pelvic surgery. St Louis: Mosby, 1999.

Received 7.03.17

Accepted 28.08.17

ABOUT THE AUTHORS

Natalia E. Levchenko, MD, Professor, Leading Researcher, Department of Surgery № 2, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Russia, Moscow). E-mail: n.levchenko@ronc.ru. SPIN-code: 9905-3077.

Yuri S. Sidorenko, Professor, Member of the Presidium of the Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences (Rostov-on-Don). SPIN-code: 0004-2485.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Академик РАН М.И. Давыдов (к 70-летию со дня рождения)



11 октября 2017 года исполнилось 70 лет выдающемуся хирургу, академику РАН, заслуженному деятелю науки РФ, директору ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессору Михаилу Ивановичу Давыдову.

Михаил Иванович Давыдов – блистательный хирург-онколог с мировым именем, известный ученый, профессор, главный внештатный онколог Министерства здравоохранения России, академик РАН, главный онколог медицинского центра Управления делами Президента РФ, заведующий кафедрой онкологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, член Европейского и Американского обществ хирургов, член Международного общества хирургов и Нью-Йоркской академии наук.

Михаил Иванович Давыдов родился 11 октября 1947 года в г. Конотопе Сумской области Украинской ССР в семье служащего. В юности он учился в Киевском суворовском училище, после его окончания был призван в воздушно-десантные войска. Михаил Иванович Давыдов еще в детстве отличался сильным характером и лидерскими качествами. Так, будучи школьником и во время службы в армии, он профессионально занимался спортом и стал мастером спорта СССР по боксу. Сразу после окончания срочной службы он твердо решил стать врачом и поступил в I Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова. Уже на первых курсах проснувшийся интерес к хирургии привел Михаила Ивановича Давыдова на кафедру оперативной хирургии.

Вся профессиональная жизнь академика М.И. Давыдова связана Онкологическим центром

им. Н.Н. Блохина. Здесь он прошел путь от ординатора до директора центра. Свою трудовую деятельность М.И. Давыдов начал, когда директором Онкологического центра был академик Николай Николаевич Блохин, которого М.И. Давыдов считает своим учителем. Это было время, насыщенное творческими поисками многих выдающихся исследователей нашей страны, новаторских прорывов в медицинской науке. Созданная Н.Н. Блохиным школа заложила основу для стремительного и мощного развития онкологической науки, начавшегося с 2001 года, в период, когда Центр возглавил Михаил Иванович Давыдов. Под его руководством Онкологический центр получил мировое признание, а научные и клинические исследования, которые проводятся российскими учеными, высоко оцениваются зарубежными коллегами. Именно в стенах Российского онкологического центра проведены тысячи уникальных операций, которые и по сей день не выполняются более нигде в мире, большая часть из них выполнена академиком М.И. Давыдовом.

Под руководством Михаила Ивановича Давыдова в Онкологическом центре трудятся более 3500 человек, в числе которых 6 академиков, 7 членов-корреспондентов, 225 докторов наук, 378 кандидатов наук, 1678 человек заняты научными исследованиями и разработками. Онкологический научный центр является крупнейшей онкологической клиникой России и Европы, одной из самых крупных онкологических клиник в мире, активным участником и координатором деятельности медицинских онкологических организаций мира, Европы, России и стран СНГ.

Академик М.И. Давыдов является признанным

лидером не только отечественной, но и мировой онкохирургии, он входит в пятерку лучших хирургов мира. Михаил Иванович – основоположник современной клинической школы врачей, идеолог и разработчик многих уникальных методов оперативного лечения опухолей лёгкого, пищевода, желудка, средостения, автор принципиально новых методик хирургии, отличающихся оригинальностью технического выполнения, безопасностью и высокой физиологичностью. М.И. Давыдов является вдохновителем приоритетных направлений фундаментальных медицинских исследований в онкологии, инициатором и организатором широкой образовательной программы послевузовского образования. Академик М.И. Давыдов – Президент Ассоциации онкологов России, основная деятельность которой направлена на улучшение методов и качества профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний в РФ и под эгидой которой проводятся крупнейшие научные и организационные мероприятия в онкологии.

С 2006 по 2011 год Михаил Иванович Давыдов был Президентом Российской академии медицинских наук. В этот период своей деятельности М.И. Давыдов являлся инициатором и автором проектов, направленных не только на решение принципиальных задач в российском здравоохранении, но и активно пропагандировал идеи, направленные на решение социально-экономических вопросов. На протяжении своей профессиональной деятельности М.И. Давыдов всегда отстаивал конституционное право граждан России на бесплатную, доступную, квалифицированную медицинскую помощь. М.И. Давыдов имеет четкую и продуманную позицию в отношении построения системы онкологической службы в стране и предпринимает активные шаги по реализации приоритетных национальных проектов в российском здравоохранении. По его мнению, к ключевым проблемам отечественной онкологии, требующим незамедлительного решения, относятся доступность онкологической помощи на всей территории России, дефицит профессиональных кадров, создание единого канцер-регистра, разработка и внедрение скрининговых программ для раннего выявления онкологических заболеваний, доступность лекарственной помощи пациентам, определение и внедрение единых стандартов лечения онкологических больных, доступность высокотехнологичной медицинской помощи, контроль за качеством оказания медицинской помощи. М.И. Давыдову принадлежит идея создания программы Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями, которая по заданию Правительства РФ активно разрабатывается и будет представлена в Министерство здравоохранения РФ до конца 2017 года.

Многолетняя плодотворная научная, клиническая, организационная работа М.И. Давыдова, его огромный вклад в российскую медицинскую

науку отмечены высокими наградами. В 1997 году ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ», в 2001 году он стал лауреатом Государственной премии в области науки и техники за цикл работ «Хирургическое лечение сочетанных сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний», а также присуждена премия имени Т.И. Ерошевского за лучшую медицинскую работу в области медицинской геронтологии и гериатрии. В 2002 году М.И. Давыдов награжден Орденом Почета, в 2003 году ему присуждена Премия Правительства РФ в области науки и техники за цикл работ «Разработка и реализация современной стратегии и хирургической реабилитации больных в онкопроктологии». В 2006 году он награжден Золотой медалью академика Б.В. Петровского «Выдающемуся хирургу мира» за большой вклад в развитие онкологии, в 2006 году награжден памятной медалью «50 лет НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН» за большой личный вклад в развитие хирургии сердца и сосудов, в 2007 году награжден орденом «За заслуги перед Республикой Башкортостан» за особые выдающиеся заслуги перед Республикой Башкортостан в области медицины, за заслуги в деле укрепления мира, дружбы и сотрудничества между Россией и Республикой Башкортостан. В 2008 году М.И. Давыдов стал лауреатом премии «Триумф-наука» в области наук о жизни и медицины, в 2009 году награжден орденом «За заслуги» III степени за особый вклад в развитие украинско-российских взаимоотношений в области медицины, плодотворную научную и практическую деятельность. В 2010 году награжден орденом «За честь, доблесть, созидание, милосердие» и дипломом международной премии «Профессия – жизнь» в номинации «За выдающийся вклад в развитие клинической медицины в области онкологии» и орденом «Звезда экономики России», в 2011 году награжден золотой медалью им. А.Н. Бакулева, дипломом и премией им. А.Н. Бакулева «За выдающиеся достижения в онкологии и новаторские работы в лечении интерактивной (с сердечно-сосудистой) патологии». В 2012 году решением мэрии города Тбилиси академику М.И. Давыдову присвоено звание «Почетный гражданин города Тбилиси» за особый вклад в развитие российско-грузинских взаимоотношений в области медицины, организацию и развитие онкологической службы Грузии, подготовку высококвалифицированных врачей-онкологов, плодотворную научную и практическую деятельность. В 2013 году Михаил Иванович стал Почетным членом академии художеств России (постановление Президиума академии художеств России от 24.12.2013), в 2014 году – лауреатом российской премии Людвиг Нобеля. В 2015 году он избран Почетным доктором Института экспериментальной медицины за выдающиеся достижения в онкологии. В 2017

году академик РАН Михаил Иванович Давыдов был удостоен почетного ордена «За заслуги перед Отечеством» IV степени.

Михаил Иванович Давыдов является лидером в области торако-абдоминальной онкологии. М.И. Давыдов создал школу торако-абдоминальной онкохирургии, которая является основой для развития хирургических и комбинированных методов лечения злокачественных опухолей грудной и брюшной полостей. М.И. Давыдов является главным идеологом и разработчиком многих крупных направлений в хирургическом и комбинированном лечении опухолей легких, трахеи, бронхов, средостения, пищевода, желудка, поджелудочной железы, почек. Он внес значительный личный вклад в разработку новых хирургических подходов для расширения показаний к бронхо- и трахеопластическим операциям. М.И. Давыдов первым стал оперировать опухоли верхней грудной апертуры и первым выполнил тотальную аллогенную трансплантацию трахеи взрослому пациенту. Он разработал принципиально новую методику внутривисцеральных желудочно-пищеводных и пищеводно-кишечных анастомозов. Академик М.И. Давыдов ввел в повседневную практику оперативные вмешательства, при которых за счет медиастинальной и ретроперитонеальной лечебной и превентивной лимфодиссекции значительно улучшены результаты лечения злокачественных опухолей пищевода, легкого, желудка. Огромное значение для прогресса онкохирургии имеют его разработки и внедрение комбинированных резекций пищевода с пластикой трахеи при раке пищевода, осложненном трахеобронхиальным свищем. Михаил Иванович Давыдов разработал и первым провел трехзональные операции с выполнением абдомино-медиастинальной и шейно-надключичной лимфодиссекции при раке пищевода и полноценной абдоминальной лимфодиссекции при раке желудка. Под руководством М.И. Давыдова разработаны и совершенствуются методы предоперационной подготовки и послеоперационного интенсивного ведения онкологических больных торако-абдоминального профиля. Именно ему принадлежат методы эффективного хирургического лечения осложненного рака желудка, а также внедрены в клиническую практику методы предоперационной системной и внутриартериальной регионарной химиотерапии опухолей желудка.

Блестящая хирургическая техника – одно из самых знаменитых профессиональных качеств этого выдающегося специалиста. По мнению Михаила Ивановича Давыдова, при выполнении любого хирургического вмешательства хирургу следует неукоснительно соблюдать принципы онкологической адекватности, рациональной тактики, максимальной безопасности и высокой функциональности. Академик М.И. Давыдов

всегда был и остается сторонником активного подхода к лечению онкохирургических больных. Ярким примером такого подхода является созданная им идеология алгоритма обследования и выбора оперативной тактики последовательного вмешательства у пациентов с сочетанной онкологической и сосудистой патологией. Михаилу Ивановичу Давыдову принадлежит первенство в отечественной онкохирургии в вопросе выполнения неклассифицируемых высокоагрессивных операций с пластикой магистральных сосудов (аорты и ее ветвей, полых вен, легочной артерии). М.И. Давыдов разработал методики расширенных оперативных вмешательств при распространенном раке почки, осложненном тромбозом полых вен. Академиком М.И. Давыдовым внедрена технология, связанная с удалением массивных опухолевых тромбов из нижней полой вены и правого предсердия, разработана методика магистральной сосудистой пластики, в том числе после экстирпации облитерированной опухолевым тромбом нижней полой вены. Этот подход позволил в значительной степени улучшить результаты лечения и качество жизни больных. Многогранный талант клинициста и виртуозного хирурга проявляется и в совершенствовании им метода хирургии неорганных забрюшинных опухолей и опухолей надпочечника. Многолетнее успешное применение этих операций в клинической практике и их эффективность доказывают незаурядные способности и выдающийся талант Михаила Ивановича Давыдова.

Особое место в отечественной онкохирургии занимает развитие реконструктивно-пластической хирургии. М.И. Давыдов одним из первых выполнил несколько резекций легочной артерии с последующим протезированием по поводу рака легкого, удаление опухоли первого ребра с резекцией и одномоментной реконструкцией подключичной артерии. Под руководством М.И. Давыдова разработаны эффективные методы замещения дефектов грудной стенки с использованием различных синтетических материалов и перемещением различных кожно-мышечных лоскутов.

Хирургический талант и выдающиеся способности Михаила Ивановича Давыдова нашли свое применение и в детской онкологии. Он не раз спасал жизни совсем маленьких пациентов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Михаил Иванович Давыдов вдумчивый педагог. Он является организатором и инициатором широкой программы послевузовского образования в клинической и фундаментальной онкологии. И, конечно, М.И. Давыдов – основоположник современной клинической школы врачей-онкологов. Будучи заведующим кафедрой онкологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, он воспитал огромное количество первоклассных специалистов, многие из которых ныне являются

директорами онкологических центров стран СНГ, заведуют отделениями соответствующего профиля во многих ведущих клиниках России.

Под руководством М.И. Давыдова защищено 57 докторских и 50 кандидатских диссертаций. Он является автором и соавтором более 927 научных работ, включая 34 монографии и 9 научно-методических фильмов, 20 изобретений и рационализаторских предложений.

Михаил Иванович Давыдов – выдающийся врач, клиницист, высококвалифицированный хирург-онколог, профессионал своего дела, новатор, широко образованный ученый и тре-

бовательный принципиальный организатор, он пользуется непререкаемым авторитетом как среди своих коллег, так и в медицинских кругах России и у мировых экспертов онкологии. Его многолетний самоотверженный труд на благо онкологических пациентов, умение увлекать единомышленников личным примером беззаветного служения больному и отечественной медицинской науке, постоянная готовность оказать помощь снискали Михаилу Ивановичу Давыдову профессиональный авторитет, огромное уважение коллег, сотрудников и учеников, безграничную любовь и благодарность больных.

Администрация и коллектив НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, редакция «Сибирского онкологического журнала» сердечно поздравляют Михаила Ивановича Давыдова с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и дальнейших успехов в работе.