

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

сайт: www.siboncoj.ru

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
Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук, редакция «Сибирского
онкологического журнала»
тел.: (3822) 51-32-69, (3822) 28-26-78
факс: (3822) 28-26-86
E-mail: sjo@oncology.tomsk.ru,
AfanasievSG@oncology.tomsk.ru

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

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

Журнал включен в РЖ и БД ВИНТИ, международную
справочную систему «Ulrich's International Periodicals
Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.
ru), электронную библиотеку «Cyberleninka», онлайн-
платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ).
Журнал индексируется в БД «Российский индекс научного
цитирования» (РИНЦ), БД «Scopus».

Редакторы:

В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина

Верстка:



Подписано в печать 26.10.2018 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 15,5; усл. печ. л. 14,4; уч.-изд. л. 15,2.

Тираж 1000 экз. Заказ .

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

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

Том 17, № 5 2018

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. секретари:

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

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

Члены редколлегии:

Л.А. Ашрафян, *академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*

Л.М. Берштейн, *д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)*

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

Д.Г. Заридзе, *д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Москва, Россия)*

Е.Н. Имянитов, *д.м.н., член-корр. РАН,*

профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

А.Д. Каприн, *академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*

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

М.А. Красильников, *д.б.н., профессор (г. Москва, Россия)*

А.В. Лисица, *д.б.н., академик РАН, профессор (г. Москва, Россия)*

Н.В. Литвяков, *д.б.н. (г. Томск, Россия)*

Л.Н. Любченко, *д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*

В.М. Моисеенко, *д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, 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)*

И.В. Решетов, *д.м.н., академик РАН, профессор (г. Москва, Россия)*

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

В.В. Старинский, *д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*

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

В.А. Ткачук, *академик РАН, д.б.н., профессор (г. Москва, Россия)*

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

С.А. Тюлядин, *д.м.н., профессор (г. Москва, 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. Кжышковска, *д.б.н., профессор (Германия)*

Т. Кондо, *профессор (Япония)*

Г. Марголин, *профессор (Швеция)*

Л. Унгар, *профессор (Венгрия)*

М. Фрейдин, *PhD (Великобритания)*

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

Дж. Ша, *MS MD, F.A.C.S. (США)*

А. Шаха, *профессор (Нью Йорк, США)*

А.Ю., *профессор (Тайвань)*

Founder of the Journal

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

Web-site: www.siboncoj.ru

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:

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences,

Editorial Board of Siberian Journal of Oncology

5, Kooperativny Street., 634009, Tomsk, Russia

tel.: +7 (3822) 51-32-69, (3822) 28-26-78

fax: +7 (3822) 28-26-86

E-mail: sjo@oncology.tomsk.ru,

AfanasyevSG@oncology.tomsk.ru

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

The journal has been included in the list of Russian peer-reviewed scientific journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree.

The journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), Cyberleninka electronic library, and Directory of Open Access Journals (DOAJ). The journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI) and SCOPUS

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



Signed for publication: 26.10.2018
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 ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 17, № 5 2018

Editor-in-Chief :

E.L. Choyazonov, 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 Editors:

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

I.V. Kondakova, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

Editorial Board:

L.A. Ashrafyan, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

L.M. Bershtein, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)

M.I. Davydov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

D.G. Zaridze, MD, PhD, Professor; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

E.N. Imyaninov, MD, PhD, Professor; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia)

A.D. Kaprin, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

L.A. Kolomiets, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

M.A. Krasilnikov, PhD, Professor (Moscow, Russia)

A.V. Lisitsa, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

N.V. Litvyakov, PhD, DSc (Tomsk, Russia)

L.N. Lyubchenko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

V.M. Moiseenko, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)

S.A. Nekrylov, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

V.A. Novikov, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)

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

V.M. Perelmutter, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

I.V. Reshetov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

E.M. Slonimskaya, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

V.V. Starinsky, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Zh.A. Startseva, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

V.A. Tkachuk, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

S.A. Tuzikov, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

S.A. Tyulyandin, MD, PhD, Professor (Moscow, 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, Professor (Tomsk, Russia)

E.R. Chenykh, MD, PhD, Professor; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

S. Iyer, Professor (India)

M. Dzhugashvili, MD, PhD (Spain)

V. Kesik, MD, PhD, Professor (Croatia)

Yu. Kzhyshkovska, Professor (Germany)

T. Kondo, Professor (Japan)

G. Margolin, Professor (Sweden)

L. Ungar, Professor (Hungary)

M. Freidin, PhD (United Kingdom)

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

J. Shah, MS MD, F.A.C.S. (USA)

Ashok Shaha, MD, PhD, F.A.C.S. (New York, USA)

A. Yu, Professor (Taiwan)

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю., Шелыгин К.В.</i> Заболеваемость раком прямой кишки в Архангельской области: тренды и краткосрочный прогноз (по данным областного канцер-регистра) ...	5
<i>Гордиенко В.П., Мажарова О.А., Сахратулаева С.С., Екония Д.Т.</i> Онкоурологическая ситуация в отдельно взятом регионе Дальневосточного федерального округа	14

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Сосновский Н.В., Школьник М.И., Розенгауз Е.В., Нестеров Д.В.</i> Оптимизация первичной трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы по данным перфузионной компьютерной томографии	20
<i>Рябова А.И., Новиков В.А., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Григорьев Е.Г., Глущенко С.А., Пономарева А.А., Сыркашев В.А.</i> Значение факторов прогноза при проведении термохимиолучевой терапии глиобластом головного мозга	27
<i>Афонин Г.В., Рагулин Ю.А., Гулидов И.А., Бекетов Е.Е., Каприн А.Д.</i> Эффективность адъювантной лучевой терапии в режиме гипофракционирования у больных операбельным раком молочной железы	37
<i>Очилов М.О., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г., Чернышова А.Л., Виллерт А.Б., Молчанов С.В., Чуруксаева О.Н., Кишкина А.Ю.</i> Первый опыт клинического применения лапароскопического гамма-зонда для интраоперационной визуализации «сторожевых» лимфатических узлов при гинекологическом раке	45

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Шаманин В.А., Карпов И.В., Гервас П.Ф., Чердынцева Н.В., Симолина Е.И., Козлов В.В., Коваленко С.П.</i> Мониторинг мутаций в гене EGFR в циркулирующей ДНК плазмы крови больных немелкоклеточным раком легкого (на англ.)	52
<i>Северская Н.В., Ерыгин Д.В., Александров Ю.В., Минаева Н.Г., Двинских Н.Ю., Новиков Н.Ю.</i> Раково-эмбриональный антиген до и после неоадъювантной химиолучевой терапии в предсказании полного морфологического ответа у больных местнораспространенным раком прямой кишки	60

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Sarkar S., Baliga M., Chakraborty S., Jain S., Goswami A.</i> Эффективность ночной интубации при операциях по поводу рака органов полости рта – ретроспективное исследование (на англ.)	67
<i>Ахметзянов Ф.Ш., Хайруллин И.И., Газизов Р.А., Карамаликов С.А., Шаймарданов И.В.</i> Организация работы отделения паллиативной медицинской помощи в Альметьевском филиале Республиканского клинического онкологического диспансера Министерства здравоохранения Республики Татарстан	72

ОБЗОРЫ

<i>Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Шаньгина О.В.</i> Факторы риска почечно-клеточного рака	77
<i>Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В.</i> Сравнение клинической активности двух оксазолидинонов – линезолида и тедизолида: неоправданные ожидания	87
<i>Дадыев И.А., Давыдов М.М., Чекини А.К., Анисимов М.А., Герасимов С.С., Шогенов М.С., Ахмедов П.И., Канзапетов М.Р.</i> Резекция бифуркации трахеи в лечении больных немелкоклеточным раком легкого (обзор литературы)	94
<i>Скугарев С.А., Новикова Е.Г., Шевчук А.С.</i> Варианты радикальной трахелэктомии: особенности и результаты	106

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Вихрова Н.Б., Оджарова А.А., Долгушин М.Б., Невзоров Д.И.</i> ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-фторэстрадиолом в дифференциальной диагностике очагового поражения легких при раке молочной железы: описание клинических случаев	111
<i>Григорьевская З.В., Уткина В.Л., Бяхова В.А., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Дмитриева А.И., Григорьевский Е.Д., Дмитриева Н.В.</i> Трудности дифференциальной диагностики рака легкого и воспалительных изменений легочной ткани	119

CONTENTS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

- Dubovichenko D.M., Valkov M.Y., Shelygin K.V.** Rectal cancer incidence in Arkhangelsk region: trends and short-term prognosis by the data of the Arkhangelsk regional cancer registry 5
- Gordienko V.P., Mazharova O.A., Sakhratulaeva S.S., Ekoniya D.T.** Oncourologic pathology in the Amur region of the Far Eastern Federal District 14

CLINICAL STUDIES

- Sosnovskiy N.V., Shkolnik M.I., Rozengauz E.V., Nesterov D.V.** Optimization of primary transrectal multifocal prostate biopsy using perfusion computed tomography 20
- Ryabova A.I., Novikov V.A., Gribova O.V., Startseva Zh.A., Grigoriev E.G., Glushchenko S.A., Ponomaryova A.A., Sirkashev V.A.** The value of prognostic factors for glioblastoma treated with concurrent thermochemoradiotherapy 27
- Afonin G.V., Ragulin Y.A., Gulidov I.A., Beketov E.E., Kaprin A.D.** Efficacy of hypofractionated adjuvant radiation therapy in patients with operable breast cancer 37
- Ochirov M.O., Kolomiets L.A., Chernov V.I., Sinilkin I.G., Chernyshova A.L., Villert A.B., Molchanov S.V., Churuksaeva O.N., Kishkina A.Yu.** The first experience of using laparoscopic gamma probe for intraoperative visualization of sentinel lymph nodes in gynecological cancer 45

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

- Shamanin V.A., Karpov I.V., Gervas P.A., Cherdyntseva N.V., Simolina E.I., Kozlov V.V., Kovalenko S.P.** Monitoring of EGFR mutations in the circulating tumor DNA from blood plasma of patients with non-small cell lung cancer 52
- Severskaya N.V., Erygin D.V., Aleksandrov Yu.V., Minaeva N.G., Dvinskikh N.Yu., Novikov N.Yu.** Carcinoembryonic antigen before and after neoadjuvant chemoradiotherapy in prediction of pathological complete response in patients with locally advanced rectal cancer 60

PRACTICE OF ONCOLOGY

- Sarkar S., Baliga M., Chakraborty S., Jain S., Goswami A.** Efficacy of overnight intubation in oral oncological surgeries a retrospective study 67
- Akhmetzyanov F.Sh., Khayrullin I.I., Gazizov R.A., Karamalikh S.A., Shaimardanov I.V.** Arrangement of work at palliative care department in Almet'yevsk branch of the republican clinical oncological dispensary of the ministry of health of Tatarstan Republic 72

REVIEWS

- Zaridze D.G., Mukeria A.F., Shangina O.V.** Risk factors for renal cell carcinoma 77
- Dmitrieva N.V., Petuhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V.** Comparison of the clinical activity of two oxazolidinones – linezolid and tedizolid: unjustified expectations 87
- Dadyev I.A., Davydov M.M., Chekini A.K., Anisimov M.A., Gerasimov S.S., Shogenov M.S., Akhmedov P.I., Kanzapetov M.R.** Resection of tracheal bifurcation in treatment of non-small cell lung cancer (Literature review) 94
- Skugarev S.A., Novikova E.G., Shevchyuk A.S.** Various techniques for radical trachelectomy: oncologic and reproductive outcomes 106

CASE REPORTS

- Vikhrova N.B., Odzharova A.A., Dolgushin M.B., Nevzorov D.I.** ¹⁸F-Fluoroestradiol PET/CT in differential diagnosis of lung lesions in breast cancer patients: case reports 111
- Grigorievskaya Z.V., Utkina V.L., Byakhova V.A., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Dmitrieva A.I., Grigorievsky E.D., Dmitrieva N.V.** Difficulties in differentiated diagnosis of lung cancer and inflammatory changes in lung tissue 119

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-5-13
УДК: 616.351-006.6-037(470.11)

Для цитирования: Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю., Шелыгин К.В. Заболеваемость раком прямой кишки в Архангельской области: тренды и краткосрочный прогноз (по данным областного канцер-регистра). Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 5–13. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-5-13.

For citation: Dubovichenko D.M., Valkov M.Yu., Shelygin K.V. Rectal cancer incidence in Arkhangelsk region: trends and short-term prognosis by the data of the Arkhangelsk regional cancer registry. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 5–13. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-5-13.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ: ТРЕНДЫ И КРАТКОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ (ПО ДАННЫМ ОБЛАСТНОГО КАНЦЕР-РЕГИСТРА)

Д.М. Дубовиченко^{1,2}, М.Ю. Вальков^{1,2}, К.В. Шелыгин²

ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер»,
г. Архангельск, Россия¹

Россия, г. Архангельск, 163045, пр. Обводный канал, 145/1. E-mail: duovichenko27@yandex.ru¹

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ, г. Архангельск, Россия²

Россия, г. Архангельск, 163000, пр. Троицкий, 51. E-mail: m.valkov66@gmail.com²

Аннотация

Ежегодно в мире выявляется более 1 000 000 новых случаев рака прямой кишки (РПК), вместе с раком ободочной кишки эта опухоль является четвертой по частоте причиной онкологической смертности. **Цель исследования** – анализ временных рядов и кратковременный прогноз заболеваемости раком прямой кишки у отдельных групп населения Архангельской области (АО). **Материал и методы.** Отобраны данные обо всех первичных случаях РПК в АО в 2000–15 гг. Рассчитаны грубые (вся популяция) и стандартизованные по мировому возрастному стандарту показатели (СВП) заболеваемости в зависимости от пола и района проживания (город или сельская местность). Для анализа вариаций использованных временных рядов и прогноза выбрана статистическая интегрированная модель авторегрессии скользящего среднего (ARIMA, autoregressive integrated moving average). Для приведения рядов к стационарному виду и уменьшения их дисперсии были взяты первые или вторые разности их значений и натуральные логарифмы. На стационарных рядах заболеваемости РПК в 2000–15 гг. построены модели и спрогнозированы значения для проверки точности прогноза. Построен прогноз для изучаемых уровней заболеваемости на период 2016–18 гг. **Результаты.** Грубые и стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости РПК в АО выросли с 14,4 и 11,4 в 2000 г. до 23,5 и 15,1 на 100 000 населения в 2015 г. Соответствующие СВП для мужского, женского, городского, сельского населения выросли с 14,8; 10,1; 9,3 и 15,1 до 20,3; 12,6; 12,3 и 20,4 на 100 000 населения. Фактические значения уровней заболеваемости всего населения, мужского/женского и сельского/городского населения в 2015 г. находились в доверительном интервале прогноза. Построенная модель прогноза предполагает повышение уровней заболеваемости РПК во всех группах населения, что может привести к выявлению 279 новых случаев в 2018 г., или на 16 (6 %) больше, чем в 2015 г. **Заключение.** Показатели заболеваемости неуклонно повышались во всех анализируемых подгруппах, этот рост лишь частично связан со старением населения. Количество пациентов, нуждающихся в специальном лечении, в 2018 г. возрастет на 6 %.

Ключевые слова: рак прямой кишки, канцер-регистр, заболеваемость, краткосрочный прогноз.

RECTAL CANCER INCIDENCE IN ARKHANGELSK REGION: TRENDS AND SHORT-TERM PROGNOSIS BY THE DATA OF THE ARKHANGELSK REGIONAL CANCER REGISTRY

D.M. Dubovichenko^{1,2}, M.Y. Valkov^{1,2}, K.V. Shelygin²

Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital, Arkhangelsk, Russia¹
145A, Obvodny canal Pr., 163045-Arkhangelsk, Russia.

E-mail: dubovichenko27@yandex.ru¹

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia²

51, Troitsky Avenue, 163000-Arkhangelsk, Russia. E-mail: m.valkov66@gmail.com²

Abstract

Introduction. More than 1 million new cases of rectal cancer (RC) are annually detected worldwide, and together with colon cancer this tumor is the 4th most frequent cause of cancer death. **Objective:** To analyze short-term prognosis of RC incidence for certain population subgroups in the Arkhangelsk region, Russia. **Material and methods.** The data on all primary RC cases in the Arkhangelsk region in the time period from 2000 to 2015 were selected. Crude (whole population) and age-standardized incidence rates were calculated depending on gender and place of residence (urban or rural). The ARIMA model (autoregressive integrated moving average) was chosen to analyze the variations of the time series and to estimate prognosis. To transform the series to a stationary form and to reduce dispersion, the first or second differences of their values and the natural logarithms were taken. The incidence values for the period 2016–2018 were predicted on stationary series of RC incidence from 2000 to 2015. **Results.** Crude and age-standardized RC incidence rates in Arkhangelsk region increased from 14.4 and 11.4 in 2000 to 23.5 and 15.1 per 100,000 in 2015. Age-standardized RC incidence rates for males, females, urban and rural populations increased from 14.8, 10.1, 9.3 and 15.1 to 20.3, 12.6, 12.3 and 20.4 per 100,000, respectively. Actual values of incidence rates among all population, male/female and rural/urban population in 2015 were within the confidence interval of the prognosis. The constructed prognosis model assumes an increase in the RC incidence among all population groups, which may cause the detection of 279 new cases by 2018; i.e. 16 cases (6%) more than in 2015. **Conclusion.** The incidence rates of RC have been steadily increasing in all population groups, and the rate of growth depends only partly on the population ageing. The number of new patients is expected to increase by 6 % in 2018.

Key words: rectal cancer, cancer registry, incidence, short-term prognosis.

Ежегодно в мире выявляется более 1 000 000 новых случаев рака прямой кишки (РПК), вместе с раком ободочной кишки эта опухоль является четвертой по частоте причиной онкологической смертности [1]. Абсолютное число случаев РПК будет увеличиваться в течение как минимум двух следующих десятилетий [2]. При этом размах стандартизованных по возрасту показателей (СВП) заболеваемости в различных странах составляет от 4–10 до 30–38 на 100 000 населения [3].

В Российской Федерации СВП заболеваемости составил в 2015 г. у мужчин 14,9 на 100 000 населения (2005 г. – 13,8 на 100 000), у женщин – 9,3 на 100 000 населения (2005 г. – 8,5 на 100 000). Стандартизованный по возрасту показатель смертности для обоих полов с 2005 по 2015 г. снизился с 6,9 до 6,2 на 100 000 населения [4]. Разброс показателей заболеваемости между отдельными регионами России в 2015 г. составлял от 5,3 на 100 000 населения в Республике Карачаево-Черкесия до 16,8 на 100 000 населения в Мурманской области для обоих полов.

Выделяют три эпидемиологические модели при колоректальном раке:

1. Западная (США, Новая Зеландия, Канада) – характеризуется высоким, но стабильным либо снижающимся уровнем заболеваемости, снижающимся уровнем смертности, большим и растущим разрывом между уровнями заболеваемости и смертности. Эта модель характерна для экономически развитых стран. Начиная с середины 1990-х гг. тенденцию расхождения между возрастающей заболеваемостью и снижающейся смертностью в развитых странах объясняют улучшением диагностики вследствие увеличения доступа к эндоскопической колоноскопии, в том числе в рамках популяционного скрининга, и положительными сдвигами в лечении.

2. Восточноевропейская (страны Восточной Европы, Россия) – характеризуется высоким уровнем заболеваемости и смертности, при этом оба эти показателя растут и разрыв между ними небольшой. Эта модель, представлена в странах с довольно высокой ожидаемой продолжительностью жизни

населения, но ограниченными ресурсами и инфраструктурой здравоохранения. Эта модель также характерна для ряда стран Центральной и Южной Америки, Азии с относительно высоким уровнем экономического развития.

3. Модель, характерная для стран с низким и очень низким уровнем экономики (страны Африки, Южной и Центральной Азии, Южной Америки), отличается низким уровнем и заболеваемости, и смертности. При этом оба показателя практически идентичны по значению. Низкие уровни заболеваемости в этих странах обусловлены, главным образом, двумя факторами: низкой распространенностью известных факторов риска (преобладанием растительных продуктов в диете), а также невысокой ожидаемой продолжительностью жизни: население не «доживает» до своего колоректального рака, поскольку наиболее инцидентным он становится среди старших возрастных групп [5].

Повышение уровня экономического развития, улучшение первичной профилактики и внедрение популяционного скрининга приводят к изменению эпидемиологической модели рака. В этой связи важна своевременная оценка влияния программ, нацеленных на улучшение качества онкологической помощи, на эпидемиологические показатели. Анализ временных рядов заболеваемости и смертности помогает сделать это, а также дать кратковременный прогноз онкологической заболеваемости. Наиболее точные данные о заболеваемости для анализов временных рядов получают из популяционных регистров – систем персонального учета больных с момента первичной диагностики злокачественной опухоли до смерти [6, 7].

Исследования по оценке и прогнозированию динамики заболеваемости РПК в России и отдельных ее регионах крайне редки и требуют регулярного обновления. Они необходимы для планирования ресурсов здравоохранения, выработки мер по улучшению эпидемиологической ситуации, снижению смертности. Данные Архангельского областного канцер-регистра (АОКР) могут быть использованы для исследования такого типа, поскольку он располагает надежными персонифицированными сведениями обо всех случаях злокачественных новообразований в АО с 2000 г., и их качество было подтверждено международными аудитами [8–11].

Цель исследования – анализ временных рядов и кратковременный прогноз заболеваемости раком прямой кишки у отдельных групп населения Архангельской области.

Материал и методы

Тема исследования была одобрена этическим комитетом при Северном государственном медицинском университете, протокол № 04105–16 от 24.05.2016.

Формирование базы данных для анализа

Анонимизированные данные обо всех случаях злокачественных новообразований ректосигмоидного соединения, прямой кишки и анального канала (коды Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) C19–C21) в АО за период с 2000 по 2015 г. были извлечены из базы данных АОКР. Сформированная база данных содержала следующие переменные: пол, дата рождения, район проживания, дата установления диагноза, диагноз по МКБ-10, морфологический тип опухоли с кодировкой по Международной классификации болезней для онкологии Международного агентства по изучению рака (МАИР) версия 3, пересмотр 1 (МКБО-3.1), клиническая стадия с расшифровкой по системе TNM (7-я версия).

В ходе анализа были рассчитаны грубые (вся популяция) и стандартизированные по мировому стандарту показатели заболеваемости РПК. Анализ заболеваемости был проведен в зависимости от пола, района проживания (город или сельская местность). Для этого данные о численности населения АО и его половозрастном составе были получены в региональном бюро статистики Архангельскстат. В расчетах использовались данные на 1 января каждого года. Стандартизация по возрасту проводилась прямым методом с использованием Мирового стандарта ВОЗ (2000 г.). Для анализа данных была использована программа Microsoft Office Excel 2010.

Методы анализа временных рядов и прогнозирования

Для анализа вариаций использованных временных рядов и прогноза выбрали статистическую интегрированную модель авторегрессии скользящего среднего (ARIMA, autoregressive integrated moving average). Поскольку использование данной модели предполагает оценку стационарных рядов, отдельные значения которых не зависят от предыдущих (исключена автокорреляция), были взяты первые или вторые разности их значений на выбранных временных шкалах. Для уменьшения дисперсии временной серии в расчетах использованы логарифмы значений показателей заболеваемости. Оценка стационарности рядов проводили с помощью теста Дики – Фуллера [12]. Проверка качества прогноза осуществлялась при помощи метода «скользящего конца истории».

Результаты

Исходные временные серии заболеваемости раком прямой кишки представлены в табл. 1. На первом этапе анализа показатели заболеваемости протестированы на стационарность методом Дики – Фуллера (табл. 2), при этом ни один из анализируемых рядов исходно не прошел этого теста. На втором этапе для приведения рядов к стационарному виду и уменьшения их дисперсии были

Таблица 1

Грубые (оба пола) и стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости РПК для различных групп населения Архангельской области в период с 2000 по 2015 г., (данные АОКР)

Год	Абсолютные значения, оба пола	Заболеваемость, грубые, оба пола	Заболеваемость, мировой стандарт, оба пола	Мужчины АО, мировой стандарт на 10 000	Женщины АО, мировой стандарт на 10 000	Город АО, мировой стандарт на 10 000	Село АО, мировой стандарт на 10 000
2000	198	14,4	11,4	14,8	10,1	9,3	15,1
2001	201	14,6	11,4	14,1	10,2	9,1	15,9
2002	202	15,1	11,5	14,4	10,1	9,4	15,9
2003	204	15,5	11,8	14,9	10,1	9,5	17,2
2004	214	16,2	12,1	16,3	9,7	9,7	17,4
2005	220	16,4	12,2	16,2	9,9	9,4	17,7
2006	204	16,6	12,1	16,2	9,9	9,4	16,9
2007	214	17,6	12,7	16,7	10,5	10,1	17,8
2008	252	18,4	13,1	16,9	10,9	10,7	17,5
2009	229	19,8	13,7	18,2	11,3	11,2	18,4
2010	260	19,6	13,2	18,1	10,8	10,6	17,2
2011	239	20,4	13,6	19,6	10,5	10,8	18,1
2012	252	20,8	13,6	19,1	10,8	11,3	17,1
2013	254	22,9	15,1	20,8	12,2	12,4	19,4
2014	310	23,4	15,1	20,3	12,6	12,4	19,9
2015	263	23,5	15,1	20,3	12,6	12,3	20,4

Таблица 2

Анализ динамики стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости РПК в 2000–2015 гг. на стационарность (статистика теста Дики – Фуллера, значимость на уровне 0,05)

До приведения к стационарному виду			t статистика	p
Абсолютные значения	Расширенный тест Дики – Фуллера		-4,595538	0,0125
	Уровень и критическое значение	5 % уровень	-3,759743	
Грубые показатели, оба пола	Расширенный тест Дики – Фуллера		-1,619917	0,7229
	Уровень и критическое значение	5 % уровень	-3,875302	
Стандартизованные показатели, оба пола	Расширенный тест Дики – Фуллера		-2,172957	0,4606
	Уровень и критическое значение	5 % уровень	-3,875302	
Мужское население	Расширенный тест Дики – Фуллера		-0,387678	0,8866
	Уровень и критическое значение	5 % уровень	-3,098896	
Женское население	Расширенный тест Дики – Фуллера		-2,325461	0,3924
	Уровень и критическое значение	5 % уровень	-3,875302	
Городское население	Расширенный тест Дики – Фуллера		-2,144718	0,4737
	Уровень и критическое значение	5 % уровень	-3,875302	
Сельское население	Расширенный тест Дики – Фуллера		-3,536714	0,0776
	Уровень и критическое значение	5 % уровень	-3,828975	
После приведения к стационарному виду			t статистика	p
Абсолютные значения	Расширенный тест Дики – Фуллера		-3,944351	0,0454
	Уровень и критическое значение	5 % уровень	-3,875302	
Грубые показатели, оба пола	Расширенный тест Дики – Фуллера		-5,757905	0,0036
	Уровень и критическое значение	5 % уровень	-3,875302	
Стандартизованные показатели, оба пола	Расширенный тест Дики – Фуллера		-8,450585	0,0001
	Уровень и критическое значение	5 % уровень	-3,875302	
Мужское население	Расширенный тест Дики – Фуллера		-6,410701	0,0002
	Уровень и критическое значение	5 % уровень	-3,098896	
Женское население	Расширенный тест Дики – Фуллера		-5,780971	0,0035
	Уровень и критическое значение	5 % уровень	-3,875302	
Городское население	Расширенный тест Дики – Фуллера		-6,372751	0,0016
	Уровень и критическое значение	5 % уровень	-3,875302	
Сельское население	Расширенный тест Дики – Фуллера		-3,404252	0,0327
	Уровень и критическое значение	5 % уровень	-3,144920	

взяты первые или вторые разности их значений и натуральные логарифмы. В итоге все ряды были приведены к стационарному виду.

На третьем этапе были построены модели и спрогнозированы значения для проверки точности прогноза. Для этого спрогнозированное на 2015 г. значение показателя заболеваемости для каждого из временных рядов сравнивалось с фактическим его значением (табл. 3).

Точность модели оказалась достаточно высокой. Фактические значения заболеваемости для 2015 г. не только находятся в доверительном интервале прогноза, но и отличаются от точечных значений прогноза на один знак после запятой. Это позволяет говорить о достаточной точности выбранных моделей. Фактическое значение абсолютного числа заболевших оказалось меньше нижней границы доверительного интервала прогноза, что свидетельствует о том, что представленная модель для расчета абсолютного числа заболевших недостаточно точна. В этой связи этот показатель не был использован для прогнозирования в дальнейшем.

На заключительном этапе построен прогноз для изучаемых уровней заболеваемости на период 2016–18 гг. (табл. 4). При этом произведена переоценка параметров модели: прогнозные значения, представленные в виде натуральных логарифмов, были экспонированы. Прогнозные значения как грубой, так и скорректированной по возрасту заболеваемости РПК будут расти во всех группах населения. Абсолютное число заболевших также имеет тенденцию к увеличению. На рис. 1 представлена модель динамических рядов 2000–15 гг. и ближайший прогноз показателя стандартизованной по возрасту заболеваемости РПК (оба пола). Отмечен рост грубых показателей заболеваемости РПК в АО с 14,4 до 23,5 на 100 000 населения,

число заболевших увеличилось с 198 в 2000 г. до 263 в 2015-м. Построенная модель прогноза предполагает повышение уровня заболеваемости РПК в 2018 г. до 25,3 на 100 000 населения, что может привести к выявлению 279 новых случаев, или на 16 (6 %) больше, чем в 2015 г.

Обсуждение

Рак прямой кишки характеризуется высокими показателями инцидентности, является одной из основных причин онкологической смертности, вместе с раком ободочной кишки занимает третье место в мире по распространённости [3]. В этой связи прогнозирование количества новых случаев данной патологии крайне важно для планирования ресурсов и возможностей здравоохранения для диагностики и лечения этой патологии. По нашим данным, это первый анализ по оценке и прогнозированию динамики заболеваемости при РПК в Российской Федерации.

В проведенном исследовании показано, что заболеваемость РПК и число новых случаев неуклонно растут. Более того, после стандартизации по возрасту и, таким образом, исключения его влияния на показатели заболеваемости РПК их значения также повышались и в целом, и во всех анализируемых подгруппах населения. Это может говорить о том, что в Архангельской области действие факторов, способствующих развитию РПК, продолжается. К таким факторам риска РПК можно отнести «западный образ жизни», включающий ожирение, сидячий образ жизни и высококалорийную, богатую жирами диету с дефицитом клетчатки, а также низкий уровень образования, который связан с более высоким потреблением алкоголя [13–17]. Последнее может объяснить (на 80 %) более высокие уровни заболеваемости РПК среди

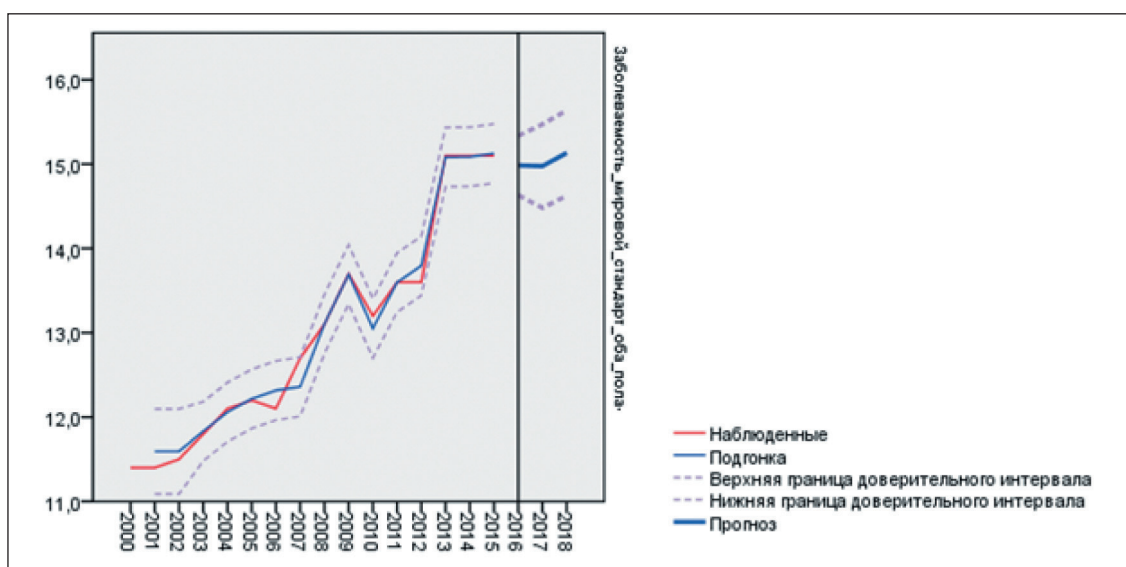


Рис. 1. Прогноз, стандартизованной по возрасту заболеваемости раком прямой кишки в Архангельской области (оба пола). Модель ARIMA

Таблица 3

Тестирование точности прогноза стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости РПК на 2015 г. на основе приведенных к стационарному виду временных рядов 2000–14 гг.

Показатель	Прогноз	Фактические значения	
Заболеваемость, абсолютные значения, оба пола	Прогноз	321	263
	Верхняя граница доверительного интервала	380	
	Нижняя граница доверительного интервала	268	
Заболеваемость, грубые показатели	Прогноз	24,0	23,5
	Верхняя граница доверительного интервала	24,8	
	Нижняя граница доверительного интервала	23,1	
Заболеваемость, стандартизованные показатели, оба пола	Прогноз	15,1	15,1
	Верхняя граница доверительного интервала	16,0	
	Нижняя граница доверительного интервала	14,3	
Заболеваемость, мужчины	Прогноз	20,8	20,3
	Верхняя граница доверительного интервала	22,9	
	Нижняя граница доверительного интервала	18,8	
Заболеваемость, женщины	Прогноз	12,8	12,6
	Верхняя граница доверительного интервала	14,1	
	Нижняя граница доверительного интервала	11,7	
Заболеваемость, городское население	Прогноз	12,7	12,3
	Верхняя граница доверительного интервала	13,8	
	Нижняя граница доверительного интервала	11,6	
Заболеваемость, сельское население	Прогноз	20,2	20,4
	Верхняя граница доверительного интервала	22,3	
	Нижняя граница доверительного интервала	18,3	

Таблица 4

Прогноз показателей стандартизованной по возрасту заболеваемости РПК в Архангельской области на основе динамических рядов заболеваемости 2000–15 гг. (данные АОКР)

Показатель	Прогноз	Прогноз		
		2016	2017	2018
Абсолютные значения, число заболевших, оба пола	Прогноз	268	273	279
	Верхняя граница доверительного интервала	327	361	395
	Нижняя граница доверительного интервала	219	206	196
Заболеваемость, грубые показатели, оба пола	Прогноз	24,0	24,5	25,3
	Верхняя граница доверительного интервала	24,8	25,8	26,6
	Нижняя граница доверительного интервала	23,1	23,3	23,8
Заболеваемость, стандартизованные показатели, оба пола	Прогноз	15,2	15,3	15,4
	Верхняя граница доверительного интервала	16,4	16,8	17,2
	Нижняя граница доверительного интервала	14,1	13,9	13,8
Заболеваемость, мужчины	Прогноз	21,2	21,7	22,2
	Верхняя граница доверительного интервала	24,4	25,7	27,0
	Нижняя граница доверительного интервала	18,5	18,4	18,3
Заболеваемость, женщины	Прогноз	13,0	13,2	13,4
	Верхняя граница доверительного интервала	14,8	15,5	16,2
	Нижняя граница доверительного интервала	11,4	11,2	11,1
Заболеваемость, городское население	Прогноз	12,9	13,2	13,5
	Верхняя граница доверительного интервала	14,6	15,4	16,1
	Нижняя граница доверительного интервала	11,4	11,3	11,3
Заболеваемость, сельское население	Прогноз	20,6	21,0	21,4
	Верхняя граница доверительного интервала	23,0	24,0	24,8
	Нижняя граница доверительного интервала	18,5	18,4	18,5

сельских жителей. Это предположение нуждается в проверке в рамках отдельного эпидемиологического исследования.

Повышение заболеваемости РПК может быть также связано с введением диспансеризации отдельных групп взрослого населения (ДОГВН) с 2013 г. (приказы МЗ РФ № 1006н от 03.12.2012) и 36ан от 03.02.2015), предусматривающей определение скрытой крови у лиц в возрасте 48–75 лет в кале 1 раз в 3 года. Мероприятия в рамках ДОГВН могли привести к увеличению числа выявленных клинически не манифестированных случаев РПК. Ранее нами было показано, что после введения ДОГВН в Архангельской области повысилась доля заболеваемости РПК первой стадии, что косвенно подтверждает это предположение [11]. Последующий анализ динамики показателей смертности при РПК позволит точнее определить эпидемиологическую модель РПК в Архангельской области и России.

Согласно прогнозу, наблюдается рост стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости РПК. С практической же точки зрения, для планирования конкретных профилактических, диагностических, лечебных мероприятий, на наш взгляд, всегда важно знать не показатель, а точное число случаев. С учетом имеющихся тенденций к неуклонному старению населения Архангельской области даже при снижении его численности, согласно нашему прогнозу, можно ожидать дальнейшего ежегодного прироста числа новых случаев РПК. В этой связи ресурсы здравоохранения для обеспечения пациентов высококвалифицированной медицинской помощью не должны снижаться.

Наше исследование имеет свои достоинства и ограничения. Сильной стороной нашего исследова-

ния является создание устойчивой статистической модели. Все фактические значения уровней заболеваемости в анализируемых группах населения оказались в пределах доверительного интервала рассчитанных значений: модель не содержала «выбросов». Это позволяет надеяться, что прогнозные значения заболеваемости в различных подгруппах будут близки к фактическим.

Ограничением нашего исследования можно считать то, что временные ряды охватывают сравнительно небольшой по продолжительности срок наблюдения. Этим также можно объяснить отсутствие значимого изменения вариационных рядов заболеваемости в 2013–15 гг., после введения ДОГВН. Продолжение этого ряда в будущем позволит более точно оценить влияние диспансеризации на заболеваемость.

Заключение

В исследовании проведен анализ временных рядов грубой и стандартизированной заболеваемости РПК в Архангельской области за период с 2000 по 2015 г. с прогнозом на ближайшие 3 года с использованием модели ARIMA. Установлено, что показатели заболеваемости неуклонно повышались во всех анализируемых подгруппах (мужское, женское, городское, сельское население). Количество пациентов, нуждающихся в специальном лечении, в течение прогнозного периода, согласно нашим расчетам, может возрасти на 6 %. Все это потребует увеличения финансовых и кадровых ресурсов, направленных на диагностику и лечение данной категории больных. Дальнейший анализ временных рядов заболеваемости также необходим для текущего анализа эффективности мероприятий по улучшению диагностики и лечения РПК.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Haggard F.A., Boushey R.P. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. Clin Colon Rectal Surg. 2009 Nov; 22 (4): 191–7. doi: 10.1055/s-0029-1242458.
2. Winawer S., Classen M., Lambert R., Fried M. Colorectal cancer screening [Internet]. URL: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/06_colorectal_cancer_screening.pdf (cited 21.10.2017).
3. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (cited 15.04.2017).
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017. 250. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia: morbidity and mortality. Moscow, 2017. 250. (in Russian)].
5. Лебедева Л.Н., Вальков М.Ю., Асахин С.М., Коротов Д.С., Красильников А.В. Эпидемиология рака ободочной кишки: обзор литературы. Вестник РНЦРР. 2016; 1: 5. [Lebedeva L.N., Valkov M.Y., Asakhin S.M., Korotov D.S., Krasilnikov A.V. Epidemiology of colon cancer: overview. Herald of the Russian Scientific Center of RAMS. 2016; 1: 5. (in Russian)].
6. Bray F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Zanetti R., Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer [Internet]. URL: <http://ci5.iarc.fr> (cited: 06.11.2017).
7. Вальков М.Ю., Карпунов А.А., Коулман М.П., Аллемани К., Панкратьева А.Ю., Потехина Е.Ф., Валькова Л.Е., Гржибовский А.М. Популяционный раковый регистр, как ресурс для науки и практического здравоохранения. Экология человека. 2017; 5: 54–62. [Valkov M. Yu., Karpunov A.A., Coleman M.P., Allemani C., Pankratieva A.Yu., Potekhina E.F., Valkova L.E., Grjibovski A.M. The population-based cancer registry as a resource for research and practical healthcare. Human Ecology. 2017; 5: 54–62. (in Russian)].
8. Vaktshjold A., Lebedintseva J.A., Korotov D.S., Tkatsjov A.V., Podjakova T.S., Lund E. Cancer incidence in Arkhangelskaja Oblast in Northwestern Russia. The Arkhangelsk Cancer Registry. BMC Cancer. 2005 Jul 19; 5: 82. doi: 10.1186/1471-2407-5-82.
9. Allemani C., Weir H.K., Carreira H., Harewood R., Spika D., Wang X.S., Bannan F., Ahn J.V., Johnson C.J., Bonaventure A., Marcos-Gragera R., Stiller C., Azevedo e Silva G., Chen W.Q., Ogunbiyi O.J., Rachet B., Soeberg M.J., You H., Matsuda T., Bielska-Lasota M., Storm H., Tucker T.C., Coleman M.P.; CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet. 2015 Mar 14; 385 (9972): 977–1010. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9.
10. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V., Harewood R., Matz M., Nikšić M., Bonaventure A., Valkov M., Johnson C.J., Estève J., Ogunbiyi O.J., Azevedo E., Silva G., Chen W.Q., Eser S., Engholm G., Stiller C.A., Monnereau A., Woods R.R., Visser O., Lim G.H., Aitken J., Weir H.K., Coleman M.P.; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. Lancet. 2018 Mar 17; 391 (10125): 1023–1075. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
11. Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю., Карпунов А.А., Панкратьева А.Ю. Популяционная оценка динамики заболеваемости и стадийной структуры рака прямой кишки в условиях реализации мероприятий Национального проекта «Здоровье» и диспансеризации

определенных групп взрослого населения в Архангельской области (итоги предварительного исследования). Исследования и практика в медицине. 2017; 4 (3): 23–32. doi: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-3. [Dubovichenko D.M., Valkov M.Y., Karpunov A.A., Pankrat'eva A.Yu. Population-based assessment of the rectal cancer stage structure and incidence after implementation of the National Project "Health" and All-national Dispensarization in the Arkhangelsk Region, Russia (the results of the preliminary study). Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4 (3): 23–32. (in Russian)].

12. Dickey D.A., Fuller W.A. Distribution of the Estimators for Autoregressive Time Series with a Unit Root. J Am Stat Assoc. 1979; 74: 427–431.

13. Fung T.T., Brown L.S. Dietary Patterns and the Risk of Colorectal Cancer. Current nutrition reports. 2013; 2 (1): 48–55. doi:10.1007/s13668-012-0031-1.

14. Marley A.R., Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. Int J Mol Epidemiol Genet. 2016 Sep 30; 7 (3): 105–114.

15. Лебедева Л.Н., Вальков М.Ю., Асахин С.М., Красильников А.В. Популяционная характеристика рака ободочной кишки в Архангельской области России по данным регионального ракового регистра.

Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2014; 14–1: 6. [Lebedeva L.N., Val'kov M.Yu., Asahin S.M., Krasilnikov A.V. The population characteristics of colon cancer in the North-West Russia: data of the regional cancer registry. Journal of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology. 2014; 14-1: 6. (in Russian)].

16. Мордовский Э.А., Соловьев А.Г., Саников А.Л. Социально-демографический и алкогольный статус умерших от новообразований в трудоспособном и в пожилом возрасте. Наркология. 2016; 2 (170): 13–19. [Mordovsky E.A., Soloviev A.G., Sannikov A.L. Socio-demographic and alcoholic status died of tumors in the working-age and in old age. Narcology. 2016; 2 (170): 13–19. (in Russian)].

17. Соловьев А.Г., Мордовский Э.А., Вязьмин А.М. Социально-демографический статус лиц пожилого и старческого возраста, умерших от алкоголь-атрибутивных состояний в Архангельске. Успехи геронтологии. 2014; 1: 165–171. [Soloviev A.G., Mordovsky E.A., Vязьмин A.M. Socio-demographic status of elderly and senile age people died from alcohol-attributable states in Arkhangelsk. 2014; 1: 165–171. (in Russian)].

Поступила/Received 04.06.18
Принята в печать/Accepted 15.08.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дубовиченко Дарья Михайловна, врач-онколог химиотерапевтического кабинета дневного стационара, Архангельский клинический онкологический диспансер; аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск, Россия). E-mail: dubovichenko27@yandex.ru. SPIN-код: 9308-7769. ORCID: 0000-0002-1287-0279.

Вальков Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, Северный государственный медицинский университет; врач отделения радиотерапии, Архангельский клинический онкологический диспансер (г. Архангельск, Россия). E-mail: m.valkov66@gmail.com. SPIN-код: 8608-8239. ORCID: 0000-0003-3230-9638.

Шелыгин Кирилл Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и клинической психологии, Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск, Россия). E-mail: kirill.shelygin@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4827-2369.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают признательность главному врачу ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (АКОД) Панкратьевой Александре Юрьевне, министру здравоохранения Архангельской области, заведующему кафедрой клинической онкологии СГМУ Карпунову Антону Александровичу за общую поддержку исследования; заведующей организационно-методическим отделом ГБУЗ АО АКОД Потехиной Елене Федоровне за предоставление данных для анализа; программисту ГБУЗ АО АКОД Коротову Дмитрию Сергеевичу за составление запросов в регистр и формирование базы данных для анализа.

ABOUT THE AUTHORS

Darja M. Dubovichenko, MD, oncologist of chemotherapy day hospital cabinet, Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital, Postgraduate of the Department of Radiology, Radiotherapy and Clinical Oncology, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia). E-mail: dubovichenko27@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1287-0279.

Mikhail Yu. Valkov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Radiation Diagnosis, Radiotherapy and Oncology, Northern State Medical University, Arkhangelsk, physician of the Radiotherapy Department, Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital (Arkhangelsk, Russia). E-mail: m.valkov66@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3230-9638.

Kirill V. Shelygin, MD, DSc, Professor, department of Psychiatry and Clinical Psychology, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia). E-mail: kirill.shelygin@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4827-2369.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements

Authors are grateful to the head physician of the Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary –Alexandra Yu. Pankratyeva; the Minister of Health of the Arkhangelsk Region, the head of the Department of Clinical Oncology of the Northern State Medical University –Anton A. Karpunov for overall support of the study; the head of Organizational and Methodological Department of the Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary – Elena F. Potekhina for providing data for analysis; the programmer of the Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary – Dmitry S. Korotov for writing requests to the register and forming a database for analysis.

Для цитирования: Гордиенко В.П., Мажарова О.А., Сахратулаева С.С., Екония Д.Т. Онкоурологическая ситуация в отдельно взятом регионе Дальневосточного федерального округа. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 14–20. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-14-20.

For citation: Gordienko V.P., Mazharova O.A., Sakhratulaeva S.S., Ekoniya D.T. Oncourologic pathology in the Amur region of the far Eastern Federal district. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 14–20. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-14-20.

ОНКОУРОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В ОТДЕЛЬНО ВЗЯТОМ РЕГИОНЕ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

В.П. Гордиенко, О.А. Мажарова, С.С. Сахратулаева, Д.Т. Екония

ФБГОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Благовещенск, Россия
Россия, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: amurgma@list.ru

Аннотация

Целью исследования явилась оценка основных показателей заболеваемости и смертности от рака почки, предстательной железы и мочевого пузыря в отдельно взятом регионе Дальневосточного федерального округа. **Материал и методы.** В работе использованы отчетные формы статистического учета онкологических больных и регламентирующие документы вышестоящих организаций, информация о десятилетних наблюдениях за динамикой изменений в цифровых значениях показателей исследуемой патологии. **Результаты.** Приведены основные данные об оказании медицинской помощи населению с онкологическими заболеваниями мочевыделительной системы в период с 2007 по 2016 г. в Амурской области, где постоянно увеличиваются заболеваемость и смертность от этой патологии, с существенными темпами прироста. Определены возможные тенденции в прогнозе заболеваемости и смертности по всем группам исследуемого контингента. Обозначено качество деятельности службы по индексу достоверности учета этой категории больных, который традиционно сопоставим с другими регионами страны. В качестве прогностического теста изучены значения индикатора «тяжести заболевания» («груз заболевания»), на основании которых сделаны предположения о наиболее благоприятном прогнозе и качестве жизни у больных злокачественными новообразованиями почки относительно больных раком предстательной железы и мочевого пузыря. **Заключение.** Несмотря на большую работу научных учреждений и органов практического здравоохранения Амурской области, направленную на снижение заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований, их уровень остается высоким с тенденцией ежегодного увеличения. Результаты исследования рекомендованы авторами для использования в практической деятельности онкологической службы Амурской области при разработке приоритетных направлений целевых медико-социальных и экономических программ.

Ключевые слова: рак почки, предстательной железы, мочевого пузыря; заболеваемость, смертность, статистический анализ.

ONCOUROLOGIC PATHOLOGY IN THE AMUR REGION OF THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT

V.P. Gordienko, O.A. Mazharova, S.S. Sakhratulaeva, D.T. Ekoniya

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia
95, Gorkogo Street, 675000-Blagoveshchensk, Russia. E-mail: amurgma@list.ru

Abstract

The purpose of study was an assessment of the incidence and mortality rates for kidney, prostate and bladder cancer in the Amur region of the Far Eastern Federal District. **Material and methods.** Incidence and mortality rates for kidney, prostate and bladder cancer, cancer registry data, and ten-year follow-up data were used. **Results.** During the period 2007–16, the incidence and mortality rates for kidney, prostate and bladder cancer steadily increased in the Amur region. The trends in the morbidity and mortality were determined for

all groups of the study population. The quality of the service activity indicated by the index of reliability of patients' registry was estimated. As a prognostic test, the values of «disease severity» («disease burden») were studied. Based on these values, the assumptions about the most favorable prognosis and quality of life in patients with kidney cancer relative to patients with prostate and bladder cancers were made. **Conclusion.** The cancer incidence and mortality rates still remain high and the number of cases continues to increase in the Amur region. The results of the study were recommended by the authors for the practical use in the cancer services of the Amur Region for the development of targeted medical, social and economic programs.

Key words: cancer of the kidneys, prostate, bladder, morbidity, mortality, statistical analysis.

За последних 10–15 лет наблюдается постепенный рост впервые выявленных случаев злокачественных новообразований (ЗНО) органов мочеполовой системы, с ежегодным увеличением числа заболевших до 4–8 % в отдельных локализациях этой анатомической зоны. В России в 2016 г. заболеваемость раком предстательной железы в стандартизованных показателях (мировой стандарт) была равна $38,9\text{‰}_{0000}$ (2007 г. – $23,8\text{‰}_{0000}$), при раке почки – $10,1\text{‰}_{0000}$ (2007 г. – $8,1\text{‰}_{0000}$), при опухолях мочевого пузыря – $6,3\text{‰}_{0000}$ (2007 г. – $5,6\text{‰}_{0000}$). Доля больных с онкоурологической патологией среди всех злокачественных новообразований в 2016 г. составила у мужчин 13,2 %, у женщин – 3,0 %. В России с 2007 по 2016 г. прирост абсолютного числа заболевших составил 23,5 %. В целом заболеваемость ЗНО органов мочевыделительной системы в нашей стране сравнима с показателями в европейских странах [1–6]. Средний возраст заболевших – 67,7 года, умерших – 70,2 года. Рак предстательной железы, почки и мочевого пузыря в 2016 г. стал причиной смерти 27 566 человек, что составило 9,3 % от общего числа ушедших из жизни в Российской Федерации от онкологических заболеваний. Ежегодно в России выявляется более 78 000 (2016 г. – 78 744) новых случаев злокачественных новообразований органов мочеполовой системы (предстательная железа – 38 371, почки – 23 908, мочевой пузырь – 16 465) [7–10].

В Амурской области от рака органов мочеполовой системы в 2016 г. умерло 144 человека (рак предстательной железы – 62, почки – 42, мочевого пузыря – 40), что составило 8,9 % от общего числа летальных исходов при всех злокачественных новообразованиях за этот промежуток времени (2007 г. – 4,5 %). Прогноз дальнейшего роста числа онкоурологических больных не дает повода для оптимизма и является основанием для детального изучения основных показателей, характеризующих данную патологию [11, 12].

Целью исследования явилось изучение заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований мочеполовой системы у населения Амурской области.

Материал и методы

В работе изучалась динамика показателей заболеваемости и смертности больных с онкологической патологией в Амурской области. Анали-

зировались отчетные формы № 7 (таблица 2000, гр. 5) – «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями», № 35 – «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» по региону и его административным территориям за 2007–16 гг., № 5 – (таблица С51, гр. 27) «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти», таблица № 2 РН – «Численность населения по полу и возрасту». Материалами исследования также служили учетно-отчетные документы: «Контрольная карта диспансерного больного» (форма № 30), «Извещение о больном злокачественным новообразованием (форма 099/у)», «Медицинская карта амбулаторного больного (форма 025/у)», «Протокол запущенности (форма 027/у)» и годовые отчеты. В статье использованы коды заболеваний, представленные в Международной классификации болезней (МКБ-10: рак органов мочеполовой системы – С 61, С 64, С 67) [13]. Полученные результаты обработаны с использованием стандартных программ статистического анализа.

Результаты

В 2016 г. в Дальневосточном федеральном округе учтено 3 186 случаев злокачественных новообразований органов мочеполовой системы (мужчины – 2546, женщины – 640). Интенсивный показатель по раку предстательной железы составил 40,49, раку почки – 18,00, мочевого пузыря – 11,34, стандартизованный – 37,09; 12,08; 7,0 соответственно на 100 тыс. населения. От злокачественных новообразований мочеполовой системы в 2016 г. в ДВФО умерли 1 154 человека (мужчины – 934, женщины – 220), а в 2007 г. эти показатели составили – 958, 769, 189 соответственно [8, 9].

В 2016 г. в Амурской области было выявлено 2 978 новых случаев злокачественных новообразований, что на 5,2 % меньше, чем в 2015 г. Интенсивный показатель заболеваемости ЗНО увеличился с 279,44 в 2007 г. до 370,53 в 2016 г., стандартизованный показатель – с 213,59 до 243,07 на 100 тыс. населения. Структура основных локализаций ЗНО в 2016 г.: на первом месте – рак кожи: 12,4 % (2015 г. – 12,4 %), на втором – рак трахеи, бронхов и легкого: 11,6 % (2015 г. – 12,9 %), на третьем – рак молочной железы: 11,5 % (2015 г. – 11,8 %). В последние десятилетия эти локализации

Таблица 1

Основные показатели онкоурологической патологии (рак предстательной железы, С61) у мужского населения Амурской области

Показатель	Период исследования					ДВФО	РФ
	2007 г.	2008 г.	2011 г.	2013 г.	2016 г.	2016 г.	2016 г.
Абсолютное число заболевших	73	61	86	89	154	1370	38371
Заболеваемость на 100 000 населения (стандартизованный показатель)	15,9	13,6	20,1	18,5	30,8	37,1	38,9
Распределение больных по стадиям:							
I–II стадия	19,4 %	36,2 %	40,7 %	32,2 %	52,5 %	54,5 %	56,0 %
III стадия	34,7 %	20,7 %	39,5 %	36,8 %	27,9 %	20,1 %	25,1 %
IV стадия	40,3 %	36,2 %	18,6 %	31,0 %	19,7 %	24,4 %	17,4 %
Неустановленная стадия	5,6 %	6,9 %	1,2 %	0,0 %	0,7 %	1,1 %	1,4 %
Состоящие на учете на конец года (на 100 тыс. населения)	32,4	30,0	36,0	46,4	67,8	90,5	137,3
Состоящие на учете 5 и более лет	30,6 %	28,2 %	32,6 %	33,7 %	33,6 %	38,0 %	38,2 %
Летальность на первом году с момента установления диагноза	25,4 %	27,8 %	18,8 %	15,9 %	14,7 %	12,1 %	7,9 %
Абсолютное число умерших	33	31	34	54	62	437	12523
Смертность на 100 000 населения (стандартизованный показатель)	8,5	7,0	9,4	11,7	12,7	12,1	12,2
Верификация диагноза	90,3 %	84,5 %	93,0 %	96,6 %	95,2 %	90,3 %	94,7 %

остаются в лидирующей тройке, меняясь лишь местами в отдельные временные периоды [8, 9, 11].

Ежегодно на территории области регистрируется более 340 новых случаев наиболее распространенных злокачественных новообразований мочеполовой системы, из них в 2016 г. выявлено 154 случая рака предстательной железы, 106 – рака почки, 99 – рака мочевого пузыря.

Рак предстательной железы (РПЖ)

В общей структуре заболеваемости населения России доля злокачественных новообразований предстательной железы составляет 6,4 %, а среди мужского контингента – 14,0 % [8]. В Амурской области наблюдается ежегодное увеличение количества больных РПЖ, за последние 10 лет число их выросло до 941 чел. (табл. 1). В стандартизованных показателях уровень заболеваемости за этот промежуток времени колебался от 15,9^{0/0000} – в 2007 г. до 30,8^{0/0000} – в 2016 г. Последняя пятилетка характеризуется значительно большим числом заболевших РПЖ (578 чел.), чем в период 2007–11 гг. (363 чел.). Общий прирост/убыль составил 59,2 %. Доля больных РПЖ I–II стадии из общего числа заболевших в 2016 г. составила 52,5 %, тогда как в 2007 г. – 19,4 %. Данная патология относится к визуальным локализациям злокачественных новообразований, поэтому к запущенным случаям относятся больные с РПЖ III–IV стадии. В 2016 г. таких пациентов было 47,6 %, что превысило средний показатель по РФ – 42,5 %. Таким образом, почти половина больных выявляется, когда прогноз заболевания и качество жизни оказываются крайне неблагоприятными. Количество больных РПЖ с неустанов-

ленной стадией составило 0,7 % (2007 г. – 5,6%), что характеризует особенности этой локализации и свидетельствует о четко обозначенной тенденции к уменьшению числа заболевших без морфологического подтверждения диагноза, в 2016 г. верификация получена в 95,2 % случаев.

Анализ результатов исследования показал значительное увеличение числа пациентов, состоящих на контроле в конце года – 67,8^{0/0000} (2007 г. – 32,48^{0/0000}) с учетом ежегодного уменьшения населения на изучаемой территории (2007 г. – 850,5; 2016 г. – 799,9 тыс. чел.). В 2016 г. количество мужчин, проживших пять и более лет при данной локализации ЗНО (33,6 %), оказалось меньше по сравнению не только с Российской Федерацией (38,2 %), но и с Дальневосточным федеральным округом (38,0 %).

Злокачественные опухоли предстательной железы являются основной причиной смертности от рака органов мочеполовой системы [8, 9, 11]. Абсолютное число умерших от РПЖ на протяжении 10 лет постоянно растет. Уровень смертности в 2016 г. составил 12,7^{0/0000} с увеличением этого показателя по отношению к 2007 г. (8,5^{0/0000}) на 43,5%. Несмотря на периоды незначительных колебаний, уровни смертности имеют общую тенденцию к росту, превышая средней показатель по РФ – 12,2^{0/0000}. Летальность на первом году жизни после установления диагноза значительно снизилась в 2016 г. (14,7 %) по сравнению с 2007 г. (25,4 %), однако остается выше показателя по России (7,9 %), что может свидетельствовать о поздней диагностике и большом проценте запущенности у данной категории больных.

Таблица 2

Основные показатели онкоурологической патологии (рак почки, С64) у населения Амурской области

Показатель	Период исследования					ДВФО	РФ
	2007 г.	2008 г.	2011 г.	2013 г.	2016 г.	2016 г.	2016 г.
Абсолютное число заболевших	92	92	108	127	106	1114	23908
Заболеваемость на 100 000 населения (стандартизованный показатель)	8,7	8,1	9,4	10,3	8,9	12,1	10,1
Распределение больных по стадиям:							
I–II стадия	54,3 %	54,1 %	55,1 %	53,9 %	68,3 %	65,1 %	6,3 %
III стадия	7,7 %	7,8 %	7,5 %	9,0 %	7,9 %	11,8 %	16,9 %
IV стадия	30,9 %	31,2 %	30,8 %	27,0 %	20,8 %	21,8 %	19,9 %
Неустановленная стадия	7,1 %	6,9 %	6,6 %	0,0 %	3,0 %	1,3 %	1,9 %
Состоящие на учете на конец года (на 100 тыс. населения)	76,6	76,5	76,7	88,6	104,0	105,9	108,1
Состоящие на учете 5 и более лет	54,8	55,2	55,3	57,0	58,7	52,3	54,4
Летальность на первом году с момента установления диагноза	25,2 %	24,9 %	23,2 %	20,5 %	16,5 %	17,3 %	15,7 %
Абсолютное число умерших	35	48	31	46	42	384	8817
Смертность на 100 000 населения (стандартизованный показатель)	3,1	4,2	3,1	3,6	3,3	3,9	3,3
Верификация диагноза	71,9 %	69,0 %	70,1 %	82,8 %	85,1 %	78,8 %	83,6 %
Мужчины/женщины, %	55,6/44,4	55,5/44,5	54,6/45,4	52,7/47,3	67,9/32,1	57,4/42,6	55,1/44,9

Рак почки (РП)

В 2016 г. в целом по России учтено 23 908 больных раком почки. «Грубый» показатель составил $16,30 \text{ }_{0000}^{\text{‰}}$, стандартизованный (мировой стандарт) – $10,09 \text{ }_{0000}^{\text{‰}}$. Рак почки в общей структуре заболеваемости ЗНО занимает десятое место (4 %). Причиной смерти рак почки в 2016 г. стал у 8 817 больных, что составило 3,0 % от общего числа мужчин и женщин в стране, ушедших из жизни от онкологических заболеваний [8].

В период 2007–16 гг. в Амурской области зарегистрировано 1 018 человек, впервые заболевших раком почки. Разница в соотношении мужского и женского населения составила 10 % (мужчины – 560, женщины – 458). Заболеваемость РП увеличилась с $8,7 \text{ }_{0000}^{\text{‰}}$ в 2007 г. до $8,9 \text{ }_{0000}^{\text{‰}}$ в 2016 г., что отражает минимальные колебания показателей в этот временной промежуток (табл. 2). Пик заболеваемости приходился на период 49–55 лет (68,3 %). При существенном уменьшении числа больных с IV стадией заболевания (2007 г. – 30,9 %, 2016 г. – 20,8 %) и незначительным увеличением их при РП III стадии (2007 г. – 7,7 %, 2016 г. – 7,9 %) регистрируется высокий уровень пациентов с I–II стадиями болезни (68,3 %). Число больных (3,0 %) с неустановленной стадией заболевания (РФ – 1,9 %) значительно выше, чем при раке предстательной железы (0,7 %) и раке мочевого пузыря (1,1 %). Максимальные показатели у этой категории больных приходились на 2007 г. (7,1 %), минимальные – на 2013 г. (0,0 %).

Морфологическое подтверждение диагноза РП в 2016 г. было получено в 85,1 % (РФ – 83,6 %). Профилактические осмотры населения позволили выявить активно рак почки у 32,3 % среди всего обследованного контингента (РФ – 19,9 %, ДВФО –

21,3 %). Доля пациентов, живущих 5 лет и более после установления диагноза, составила 58,7 %, что отражает растущую положительную динамику начиная с 2007 г. (54,8 %). Низкую летальность в первые 12 мес с момента установления диагноза (16,5 %) можно объяснить удовлетворительной диагностикой рака почки при ранних стадиях заболевания на протяжении всего периода исследования. Рост заболеваемости раком почки значительно превышает темпы роста смертности, динамика которой представлена незначительными колебаниями за последние 10 лет (2007 г. – $3,1 \text{ }_{0000}^{\text{‰}}$, 2016 г. – $3,3 \text{ }_{0000}^{\text{‰}}$), что не позволяет определить достоверные закономерности в отношении ежегодного прироста этого показателя.

Рак мочевого пузыря (РМП)

Данные мировой статистики показывают высокую заболеваемость раком мочевого пузыря мужчин с соотношением 4:1, что обусловлено более частым нарушением у них акта мочеиспускания, что связывается с заболеваниями предстательной железы, повышенным камнеобразованием в мочеполовой системе, т.е. процессами, ведущими к застою мочи. Эти патологические процессы наиболее характерны для мужчин и женщин в возрасте старше 60 лет [3, 14–16]. В 2016 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 16 465 больных РМП, из них 12 635 мужчин и 3 830 женщин. Интенсивный («грубый») показатель составил $11,23 \text{ }_{0000}^{\text{‰}}$, стандартизованный – $6,26 \text{ }_{0000}^{\text{‰}}$. В общей структуре злокачественных новообразований рак мочевого пузыря находится на одном из последних мест (2,8 %), опережая только рак яичников (2,3 %). Смертность при раке мочевого пузыря в 2016 г. составила $2,95 \text{ }_{0000}^{\text{‰}}$, доля умерших от РМП

Таблица 3

**Основные показатели онкоурологической патологии (рак мочевого пузыря, С67) у населения
Амурской области**

Показатель	Период исследования					ДВФО	РФ
	2007 г.	2008 г.	2011 г.	2013 г.	2016 г.	2016 г.	2016 г.
Абсолютное число заболевших	66	59	83	68	99	702	16465
Заболеваемость на 100 000 населения (стандартизованный показатель)	5,5	5,3	6,9	5,4	7,6	7,0	6,3
Распределение больных по стадиям:							
I–II стадия	42,6 %	55,6 %	55,6 %	63,6 %	79,2 %	74,2 %	74,2 %
III стадия	24,6 %	14,8 %	21,0 %	19,7 %	12,1 %	11,6 %	13,4 %
IV стадия	19,7 %	16,6 %	16,0 %	16,7 %	7,7 %	12,4 %	9,7 %
Неустановленная стадия	13,1 %	13,0 %	7,4 %	0,0 %	1,1 %	1,8 %	2,8 %
Состоящие на учете на конец года (на 100 тыс. населения)	46,0	46,1	51,1	55,5	63,1	63,4	70,8
Состоящие на учете 5 и более лет	48,0	49,8	56,6	51,6	53,5	48,1	51,9
Летальность на первом году с момента установления диагноза	21,3 %	32,8 %	21,9 %	15,1 %	13,0 %	16,9 %	16,5 %
Абсолютное число умерших	51	36	47	35	40	333	6226
Смертность на 100 000 населения (стандартизованный показатель)	4,4	3,4	3,9	2,8	2,9	3,2	2,1
Верификация диагноза	78,7 %	87,0 %	88,9 %	90,9 %	95,6 %	88,7 %	92,4 %
Мужчины/женщины, %	84,8/15,2	84,7/15,3	79,5/20,5	83,8/16,2	81,8/18,2	76,7/13,3	76,7/23,3

Таблица 4

Показатели индикатора «тяжести заболевания» у онкоурологических больных в Амурской области

Диагноз	Период исследования										Средний показатель за 10 лет
	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	
Рак почки	0,38	0,52	0,45	0,39	0,28	0,47	0,36	0,47	0,40	0,39	0,41
Рак предстательной железы	0,45	0,45	0,55	0,76	0,39	0,38	0,60	0,43	0,47	0,40	0,49
Рак мочевого пузыря	0,77	0,61	0,43	0,43	0,56	0,52	0,51	0,52	0,49	0,40	0,52

в общей структуре смертей, вызванных злокачественными новообразованиями в стране, составила 2,1 % [8].

Ежегодно в Амурской области регистрируется до 100 (в 2016 г. – 99) больных раком мочевого пузыря (ДВФО – 702), за последние 10 лет количество их превысило 700 чел. (табл. 3). Показатели за этот промежуток времени колебались от 5,5 ‰ в 2007 г. до 7,6 ‰ в 2016 г. В общей структуре больных РМП на долю пациентов с I–II стадией заболевания пришлось 79,2 % (2007 г. – 42,6 %). Более чем в два раза сократилось число больных с запущенной (IV ст.) стадией РМП – 7,7% (РФ – 9,7 %; ДВФО – 12,4 %). Количество больных с неустановленной стадией РМП в 2016 г. составило 1,1 % (РФ – 2,8 %, ДВФО – 1,8 %), что указывает на определенный уровень эффективности мероприятий, направленных на улучшение медицинской помощи этой категории больных. За последние 10 лет значительно увеличился контингент больных, состоящих на учёте в конце каждого года (2016 г. – 63,1 ‰, 2007 г. – 46,0 ‰). Положительная динамика отмечена и в отношении показателя количества больных, состоящих на учёте 5 и бо-

лее лет (53,5 %), со снижением летальности на первом году с момента установления диагноза до 13,0 % (2007 г. – 21,3 %). Абсолютное число умерших от РМП на протяжении 10 лет изменялось в незначительных пределах с тенденцией к уменьшению стандартизованных показателей (2016 г. – 2,9 ‰, 2007 г. – 4,4 ‰). В Амурской области при РМП соотношение числа больных мужчин к числу больных женщин не противоречит общемировому показателю (4:1) и в среднем приближается к пятикратному его превышению.

Обсуждение

Результаты исследования позволили сравнить так называемый индикатор «тяжести заболевания» («груз заболевания») по трем основным злокачественным онкоурологическим новообразованиям в Амурской области за последние 10 лет (табл. 4). В 2016 г. наиболее благоприятным для прогноза этот показатель оказался у больных раком почки (0,39), хотя соотношение числа умерших к заболевшим на исследуемой территории у больных РПЖ и РМП (0,40) ненамного отличалось от такого показателя по раку почки. Наиболее высокие

значения индикатора «тяжести заболевания» были зарегистрированы у больных РМП (0,77) в 2007 г., раком почки (0,52) – в 2008 г., раком предстательной железы (0,76) – в 2010 г. Наилучший прогностический признак при раке почки (0,28) был в 2011 г., при раке предстательной железы (0,38) – в 2012 г., при раке мочевого пузыря (0,40) – 2016 г. Средние значения суммарного индикатора «тяжести заболевания» за период 2007–16 гг. указывают на более благоприятный прогноз у больных раком почки (0,41) по сравнению с больными раком предстательной железы (0,49) и мочевого пузыря (0,52). Незначительное снижение средних значений этого показателя за последние 5 лет только в группе больных раком мочевого пузыря ставит перед медицинскими работниками определенные задачи по оценке качества оказания специализированной помощи больным с онкоурологической патологией на территории Амурской области.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Berge V., Berg R.E., Hoff J.R., Wessel N., Diep L.M., Karlsen S.J., Eri L.M. A prospective study of transition from laparoscopic to robot-assisted radical prostatectomy: quality of life outcomes after 36-month follow-up. *Urology*. 2013 Apr; 81 (4): 781–6. doi: 10.1016/j.urology.2013.01.017.
2. Desai M.M., Gill I.S., Kaouk J.H., Matin S.F., Novick A.C. Laparoscopic partial nephrectomy with suture repair of the pelvicaliceal system. *Urology*. 2003; 61: 99–104.
3. Горбань Н.А., Пугачев В.В., Карякин О.Б. Классификационные и морфологические аспекты диагностики немышечно-инвазивных папиллярных опухолей мочевого пузыря. *Онкоурология*. 2014; 2: 12–15. [Gorban N.A., Pugachev V.V., Karyakin O.B. Diagnosis of non-muscle-invasive papillary bladder tumors: classificational and morphological aspects. *Oncourology*. 2014; 2: 12–15. (in Russian)].
4. Keane T., Gillatt D., Evans C.P., Tubaro A. Current and Future Trends in the Treatment of Renal Cancer. *Eur Urol Suppl*. 2007; 6: 374–384.
5. *Prostate cancer: diagnosis and treatment*. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2014 Jan.
6. Ramsay C., Pickard R., Robertson C., Close A., Vale L., Armstrong N., Barocas D.A., Eden C.G., Fraser C., Gurung T., Jenkinson D., Jia X., Lam T.B., Mowatt G., Neal D.E., Robinson M.C., Royle J., Rushton S.P., Sharma P., Shirley M.D., Soomro N. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess*. 2012; 16 (41): 1–313. doi: 10.3310/hta16410.
7. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России. *Онкоурология*. 2005; 1: 6–9. [Axel E.M. Incidence of malignant neoplasms of urinary and male genital organs in Russia. *Oncourology*. 2005; 1: 6–9. (in Russian)].
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М., 2016. 250. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Cancer incidence and mortality in Russia in 2014. Moscow, 2016. 250. (in Russian)].
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М., 2016. 236. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Status of oncological care for the population of Russia in 2016. М., 2016. 236. (in Russian)].
10. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей. Часть 1. СПб., 2011. 221. [Merabishvili V.M. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies). A guide for doctors. Part 1. St. Petersburg, 2011. 221. (in Russian)].
11. Амурский статистический ежегодник 2016: статистический сборник. Благовещенск: Амурстат. 2016; 568. [Amur statistical Year-book 2016: statistical compendium. Blagoveshchensk: Amurstat. 2016; 568. (in Russian)].
12. Гордиенко В.П., Вахненко А.А., Сапегина О.В., Ролько Е.М. Основные направления совершенствования медицинской помощи онкологическим больным в современных социально-экономических условиях отдельно взятого региона. Социальные аспекты здоровья населения. 2014; 3: 1. [Gordienko V.P., Vakhnenko A.A., Sapagina O.V., Rolko E.M. The Main directions of improving medical care for cancer patients in modern socio-economic conditions of a particular region. Social aspects of public health. 2014; 3: 1. (in Russian)].
13. *Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем*. X пересмотр. ВОЗ. Женева, 1995. 1: 698. [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. X revision. WHO. Geneva, 1995. 1: 698. (in Russian)].
14. Мартнов А.Г., Ергаков Д.В., Андронов А.С. Рецидивирование мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря: возможные эндоскопические пути решения проблемы. *Онкоурология*. 2010; 1: 6–13. [Martov A.G., Ergakov D.V., Andronov A.S. Recurrence of musculo-skeletal non-invasive bladder cancer: possible endoscopic ways of solving the problem. *Oncourology*. 2010; 1: 6–13. (in Russian)].
15. Погожева Л.Н. Новообразования мочевого пузыря. М., 1967. 244. [Pogozheva L.N. Neoplasms of the urinary bladder. Moscow, 1967. 244. (in Russian)].
16. Зырянов А.В., Кудряков А.Ю., Гайсин Т.А., Борзунов И.В. Вопросы организации ранней диагностики рака мочевого пузыря в отдельных регионах УРФО. Академический журнал Западной Сибири. 2015; 11 (1): 24–25. [Zyryanov A.V., Kudryakov A.Yu., Gaysin T.A., Borzunov I.V. The organization of early diagnosis of bladder cancer in some regions of the URFO. Academic Journal of Western Siberia. 2015; 11 (1): 24–25. (in Russian)].

Поступила/Received 2.05.18
Принята в печать/Accepted 1.08.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гордиенко Виктор Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, ФБГОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Благовещенск, Россия). E-mail: gen-45@rambler.ru.

Мажарова Ольга Алексеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, ФБГОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Благовещенск, Россия).

Сахратулаева Сабина Салмановна, ординатор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, ФБГОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Благовещенск, Россия).

Екония Диана Теймуразиевна, ординатор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, ФБГОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Благовещенск, Россия).

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Viktor P. Gordienko, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Diagnostic Imaging with the course of Oncology, Amur State Medical Academy (Blagoveshchensk, Russia). E-mail: gen-45@rambler.ru.

Olga A. Mazharova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Diagnostic Imaging with the course of Oncology, Amur State Medical Academy (Blagoveshchensk, Russia).

Sabina S. Sakhratulaeva, MD, Resident of the Department of Diagnostic Imaging with the course of Oncology, Amur State Medical Academy (Blagoveshchensk, Russia).

Diana T. Ekoniya, MD, Resident of the Department of Diagnostic Imaging with the course of Oncology, Amur State Medical Academy (Blagoveshchensk, Russia).

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-21-26
УДК: 616.65-006.6-076-073.756.8

Для цитирования: *Сосновский Н.В., Школьник М.И., Розенгауз Е.В., Нестеров Д.В.* Оптимизация первичной трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы по данным перфузионной компьютерной томографии. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 21–26. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-21-26.

For citation: *Sosnovskiy N. V., Shkolnik M. I., Rozengauz E. V., Nesterov D. V.* Optimization of primary transrectal multifocal prostate biopsy using perfusion computed tomography. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 21–26. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-21-26.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ ТРАНСРЕКТАЛЬНОЙ МУЛЬТИФОКАЛЬНОЙ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАННЫМ ПЕРФУЗИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Н.В. Сосновский¹, М.И. Школьник², Е.В. Розенгауз^{2,3}, Д.В. Нестеров³

СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 104», г. Санкт-Петербург, Россия¹

Россия, 194354, г. Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, 10/А.

E-mail: urologsosnovskiy@yandex.ru¹

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий

им. академика А.М. Гранова», г. Санкт-Петербург, Россия²

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70.

E-mail: Shkolnik_phd@mail.ru²

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет

им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург, Россия³

Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. E-mail: rozengaouz@yandex.ru³

Аннотация

Введение. Стандартным методом верификации рака предстательной железы (РПЖ) является первичная трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы (ПЖ) под ультразвуковым (УЗ) контролем. Частота выявления РПЖ при данном подходе достигает 53 %. **Цель исследования** – улучшение результатов первичной трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы под ультразвуковым контролем с помощью её оптимизации за счёт перфузионной компьютерной томографии (ПКТ). **Материал и методы.** В исследование было включено 97 пациентов с показаниями к выполнению первичной биопсии ПЖ. Всем больным перед биопсией выполнялась ПКТ ПЖ. В результате обследования у 54 пациентов не было выявлено очаговых изменений по данным ПКТ, у 43 выявлены. Больным с выявленными по данным ПКТ очаговыми изменениями выполнялась стандартная первичная трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы и дополнительные вколы из подозрительного участка по данным ПКТ. Сопоставлялась информативность стандартных и прицельных вколов по данным ПКТ в группе пациентов с выявленными очаговыми изменениями. Статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия Мак-Немара. **Результаты.** Статистически значимых различий в частоте выявления рака предстательной железы при применении стандартных и прицельных вколов выявлено не было ($p > 0,05$). Однако статистически значимые различия в выявлении РПЖ разной степени дифференцировки были обнаружены между стандартными и прицельными вколами для РПЖ с суммой Глисона 8 (4 + 4). Выявляемость РПЖ с суммой Глисона 8 (4 + 4) для стандартных вколов составила 5 %, для прицельных – 14 % ($p < 0,05$). Ни один статистический метод не был использован для оценки чувствительности и специфичности ввиду отсутствия «золотого» стандарта (гистологического исследования всего объёма ткани ПЖ после радикальной простатэктомии) у всех пациентов, вошедших в группу. **Заключение.** Использование оптимизированной по данным ПКТ первичной биопсии ПЖ не позволяет увеличить выявляемость РПЖ. Метод улучшает верификацию РПЖ с суммой Глисона 8 (4 + 4), что влияет на стратификацию риска и выбор дальнейшей терапевтической стратегии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, первичная биопсия предстательной железы, перфузионная компьютерная томография, индекс Глисона.

OPTIMIZATION OF PRIMARY TRANSRECTAL MULTIFOCAL PROSTATE BIOPSY USING PERFUSION COMPUTED TOMOGRAPHY

N.V. Sosnovskiy¹, M.I. Shkolnik², E.V. Rozengauz^{2,3}, D.V. Nesterov³

Municipal Polyclinic № 104, St. Petersburg, Russia¹

10/A, Siqueiros Street, St. Petersburg-194354, Russia.

E-mail: urologsosnovskiy@yandex.ru¹

Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies

named after Academician A.M. Granov, St. Petersburg, Russia²

70, Leningradskaya Str., St.-Petersburg, Pesochny-197758, Russia. E-mail: Shkolnik_phd@mail.ru²

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia³

41, Kirochnaya Street, St. Petersburg-191015, Russia. E-mail: rozengauz@yandex.ru³

Abstract

Introduction. Primary transrectal multifocal prostate biopsy is the standard method for prostate cancer (PCa) verification, with the detection rate of 53 %. The purpose of the study was to improve findings of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy (TRUS-biopsy) by its optimization due to perfusion computed tomography (PCT). **Material and methods.** The study included 97 patients with indications for TRUS-biopsy. All patients underwent PCT of the prostate before biopsy. Prostate cancer was detected by PCT in 43 patients. These patients underwent standard primary transrectal multifocal prostate biopsy plus additional targeted punctures from areas of increased blood flow. The results of standard and targeted punctures were compared. The McNemar criterion was used to assess the statistical significance of the differences. **Results.** There were no statistically significant differences in the incidence of PCa detection between standard and targeted punctures ($p>0.05$). However, statistically significant differences in the detection of PCa of different differentiation grades were found between standard and targeted punctures for PCa with a Gleason score of 8 (4 + 4). The detection rate of PCa with the Gleason score of 8 (4 + 4) was 5 % for standard punctures and 14 % for targeted punctures ($p<0.05$). No one statistical method has been used to assess sensitivity and specificity, due to the absence of a «gold» standard (histological examination of the total amount of prostate tissue after radical prostatectomy). **Conclusion.** The use of primary prostate biopsy optimized with PCT findings does not allow increase in the detection rate of PCa. However, this method improves the verification of PCa with a Gleason score of 8 (4 + 4) that can influence the risk stratification and selection of further therapeutic strategy.

Key words: prostate cancer, perfusion computed tomography, Gleason score, flow rate.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место и составляет 14,4 %. В России в структуре смертности от злокачественных новообразований мужского населения РПЖ занимает третье место и составляет 7,6 %. По темпу прироста смертности от злокачественных новообразований мужского населения России РПЖ занимает первое место. С 2005 по 2015 г. прирост смертности составил 22,27 %. В 2016 г. в России удельный вес пациентов с впервые диагностированными распространёнными формами РПЖ составил 42,5 % [1].

Стандартным методом верификации РПЖ является трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы (ПЖ) под ультразвуковым контролем. Окончательный диагноз РПЖ устанавливается только после гистологического исследования биопсийного и/или операционного материала [2, 3]. При уровне простатспецифического антигена (ПСА) в пределах 4–10 нг/мл частота верификации локализованного РПЖ по данным первичной трансректальной мультифо-

кальной биопсии достигает 31 % [4]. Для пациентов с уровнем ПСА >10 нг/мл частота верификации локализованного РПЖ при первичной биопсии достигает 53 % [5].

При отрицательном результате первичной биопсии и остающихся показаниях для морфологической верификации стандартом является проведение повторной биопсии с использованием дополнительных прицельных вколов из подозрительных участков, указанных данными мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) предстательной железы. Данный подход позволяет выявить на 18 % больше клинически значимого локализованного РПЖ по сравнению с повторной биопсией без использования данных мпМРТ [6].

Результаты исследований, посвящённых использованию мпМРТ с целью оптимизации первичной биопсии предстательной железы, носят противоречивый характер [7–9]. Первые работы, посвящённые компьютерной томографии с внутривенным контрастированием, в визуализации локализованного РПЖ не показали высокой чув-

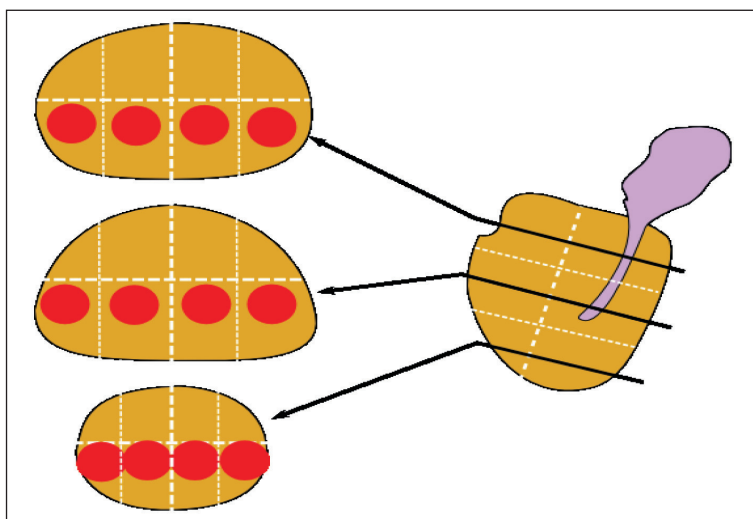


Рис. 1. Сегментация предстательной железы

ствительности метода [10]. Что повлекло за собой попытки визуализировать локальный РПЖ с помощью перфузионной компьютерной томографии [11–14]. Информации об использовании ПКТ для оптимизации биопсии предстательной железы в отечественных и зарубежных источниках нами найдено не было.

Цель исследования – улучшение результатов первичной трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы под ультразвуковым контролем с помощью её оптимизации за счёт перфузионной компьютерной томографии.

Материал и методы

В исследование вошло 97 пациентов с показаниями к выполнению первичной трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы. Критерием включения пациентов в исследование являлся уровень ПСА 4–10 нг/мл, выявленный, по крайней мере, в двух последовательных исследованиях с минимальным интервалом в 4 нед, выполненных в стандартных условиях.

Критериями невключения пациентов в исследование являлись:

- морфологически подтверждённый диагноз РПЖ;
- противопоказания к проведению трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы;
- оперативные вмешательства на предстательной железе в анамнезе;
- биопсия предстательной железы в анамнезе;
- острые заболевания мочеполовой системы;
- противопоказания к выполнению внутривенного контрастирования;
- приём медикаментов группы ингибиторов 5-альфа редуктазы в течение 12 мес, предшествующих исследованию.

Всем пациентам перед выполнением первичной биопсии проводилась перфузионная компьютер-

ная томография (ПКТ) предстательной железы. Протокол проведения ПКТ и методика обработки полученных данных описаны ранее [3]. За основу нами взят принцип сегментации изображений мультипараметрической МРТ предстательной железы на определённых уровнях, на участки, соответствующие локализациям пункций при стандартной трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы из 12 точек [3, 15] (рис. 1).

Для этого на томограммах в сагиттальной проекции мы отмечали длинник предстательной железы и делили его на три равные части, соответствующие основанию, середине и верхушке предстательной железы. Каждую из трёх полученных частей длинника мы разделяли посередине условной сагиттальной плоскостью. Таким образом, каждая из полученных плоскостей соответствовала середине основания, средней части и верхушке предстательной железы. Затем определяли зоны интересов (ЗИ) предстательной железы для каждого из трёх срезов. Для этого в фазу максимального усиления предстательной железы мы выделяли ЗИ, которая точно включает в себя всю предстательную железу (рис. 2А). Далее переносили полученную ЗИ предстательной железы на срез такого же уровня на перфузионной карте (рис. 2Б). В косой проекции, перпендикулярной длиннику, переходили в центр каждой из частей и делили изображения на переднюю и заднюю часть, соответствующую периферической зоне предстательной железы. Обе части, в свою очередь, делили на 4 одинаковых участка (рис. 2В). В задней части не дальше чем 2 см от задней стенки предстательной железы отмечали 4 зоны интереса округлой формы, содержащих 45 пикселей. Каждая из 12 ЗИ, полученных таким образом, соответствовала вколу при стандартной мультифокальной биопсии из 12 точек (рис. 2Г). Результаты морфологического исследования для каждой из 12 зон сопоставлялись

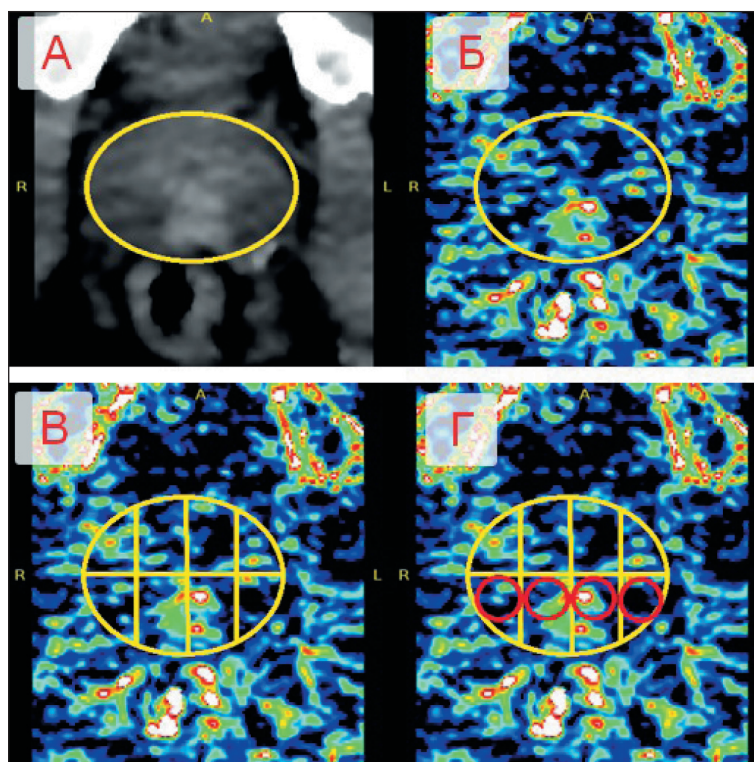


Рис. 2. Схема выделения зон интереса на перфузионных картах

с перфузионными показателями для данной зоны, полученными по данным ПКТ [3].

Пациентам без выявленных зон очагового усиления кровотока выполнялась первичная стандартная трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы из 12 точек под УЗ-контролем. В случае выявления очаговых изменений кровотока по данным ПКТ выполнялась стандартная методика биопсии плюс дополнительные прицельные пункции из подозрительного очага. Все пациенты получали антибиотики для профилактики инфекционных осложнений. Ципрофлоксацин в дозировке 1000 мг $\times$ 1 раз в день принимался перорально накануне биопсии, утром в день биопсии и ещё три дня после биопсии. Не ранее чем за 12 ч до манипуляции пациенту выполнялась очистительная клизма. Мы выполняли процедуру с использованием ультразвукового аппарата с моноплановым ректальным датчиком с частотой 7 МГц, биопсийного пистолета Bard-Magnum (США) и одноразовых игл для трепан-биопсии калибром 18 Гаудж. Глубина входа иглы в ткань ПЖ 20 мм.

Результаты

С целью сравнения диагностической ценности стандартной и оптимизированной методики биопсии мы анализировали прицельные и стандартные вколы среди пациентов с выявленными очаговыми изменениями кровотока по данным ПКТ ($n=43$).

Учитывая относительно небольшой объём выборки, производился анализ нормальности

распределения. Распределение изучаемых показателей оценивалось с помощью визуальной оценки гистограмм, критерия Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса, критерия Шапиро – Уилка. В результате анализа распределения, приближенного к нормальному, получено не было. Качественные показатели в пределах одной группы оценивались с помощью критерия Мак-Немара, в пределах двух несвязанных групп с помощью точного критерия Фишера.

Данные биопсии пациентов в группе с очаговыми изменениями по данным ПКТ были сопоставлены в соответствии со степенью дифференцировки РПЖ по сумме Глисона и в зависимости от того, в каких вколах РПЖ был выявлен. В результате анализа данных статистически значимые различия частоты выявления РПЖ между прицельными и стандартными вколами получены только для РПЖ Σ Глисона 8 (4 + 4) (таблица). В таблице представлены обобщённые результаты статистического анализа определения различий в частоте выявления РПЖ различных степеней дифференцировок между прицельными и стандартными пункциями в группе пациентов с выявленными изменениями по данным ПКТ.

В результате статистического анализа значимые различия частоты выявления РПЖ между прицельными и стандартными вколами получены только для РПЖ Σ Глисона 8 (4 + 4). Выявляемость РПЖ Σ Глисона 8 (4 + 4) при использовании только стандартных вколов составила 5 %, при дополнительном использовании прицельных – 14 %

Таблица

Различия частоты выявления РПЖ между прицельными и стандартными вколами

Показатель	χ^2 Мак-Немара	p
Весь РПЖ	2,667	>0,05
РПЖ Σ Глисона 6 (3 + 3)	1,000	>0,05
РПЖ Σ Глисона 7 (3 + 4)	1,333	>0,05
РПЖ Σ Глисона 7 (4 + 3)	0,200	>0,05
РПЖ Σ Глисона 8 (4 + 4)	4,000	>0,05

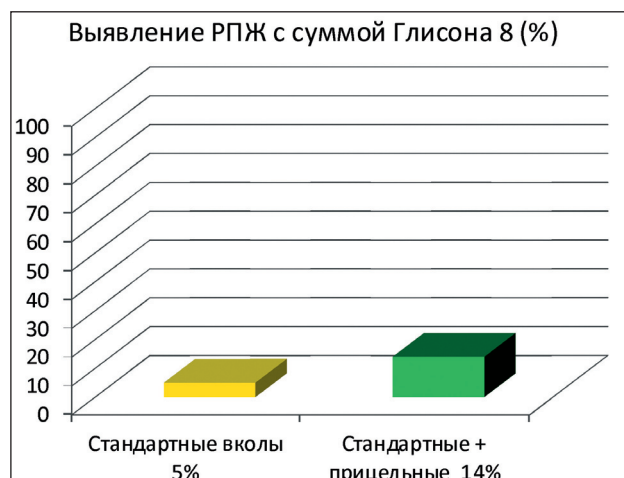


Рис. 3. Статистически значимое различие в выявлении РПЖ Σ Глисона 8 (4 + 4) между стандартной и оптимизированной методикой биопсии

(рис. 3) Для расчётов чувствительности и специфичности ни один статистический тест не был использован ввиду отсутствия «золотого» стандарта – гистологического исследования всего объёма ткани предстательной железы после радикальной простатэктомии.

Для оценки ограничений оптимизированной биопсии была сопоставлена частота осложнений между группой стандартной методики и группой оптимизированной биопсии. Осложнения были разделены на две группы: воспалительные (простатит, эпидидимит) и геморрагические (ректороммагия, уретроррагия). Аллергических реакций на в/в введение рентгенконтрастного вещества ни у одного из пациентов выявлено не было. Острой задержки мочеиспускания также ни у одного из пациентов, вошедших в исследование, выявлено не было. Воспалительные осложнения были отмечены у 4 пациентов из группы оптимизированной биопсии и у 3 из группы стандартной биопсии. У 90 пациентов не обнаружено воспалительных осложнений. Ни в одной из групп не было выявлено осложнений тяжелее первой категории по классификации

Clavien–Dindo. Статистически значимой разницы частоты осложнений между группой оптимизированной биопсии и группой стандартной методики отмечено не было. Точный критерий Фишера составил 0,30663 ($p > 0,05$).

Обсуждение

В последнее время особый интерес к биопсии предстательной железы вызывает тот факт, что данный метод используется не только для установления диагноза РПЖ. Стандартная трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы, выполненная под УЗ-контролем в аксиальной плоскости, применяется также для уточнения клинической стадии заболевания, оценки прогноза его течения, выбора метода лечения, для контроля за развитием опухоли у пациентов в программах активного наблюдения. Наиболее важным является тот факт, что результаты биопсии предстательной железы несут не только диагностическую, но и прогностическую ценность. По данным Р. Humphrey, гистологическая дифференцировка аденокарциномы предстательной железы по Глисона является наиболее значимым прогностическим фактором, определяющим риск прогрессирования РПЖ [16]. Сумма баллов по Глисона коррелирует практически со всеми патоморфологическими параметрами, включая объём опухоли, край резекции после РПЭ, наличие или отсутствие экстрапростатического распространения опухоли, метастатическое поражение лимфоузлов, патоморфологическую стадию. Стратификация риска прогрессирования РПЖ критически важна для планирования дальнейшей терапевтической концепции.

Выводы

Использование оптимизированной по данным ПКТ первичной биопсии ПЖ не позволяет увеличить общую выявляемость РПЖ. Метод улучшает верификацию РПЖ с суммой Глисона 8 (4 + 4), что может повлиять на выбор лечебной тактики. Использование оптимизированной методики биопсии не приводит к значимому увеличению частоты осложнений по сравнению со стандартной методикой.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017. 250. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Cancer incidence and mortality in Russia in 2015. Moscow, 2017. 250. (in Russian)].

2. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Матвеев В.Б., Ньюшко К.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака предстательной железы. М., 2014. 43. [Alekseev B.Ya., Kaprin A.D., Matveev V.B., Nyushko K.M. Guidelines for diagnosis and treatment of prostate cancer. Moscow, 2014. 43. (in Russian)].

3. Сосновский Н.В., Розенгауз Е.В., Школьник М.И., Нестеров Д.В., Арзуманов А.А. Использование 320-срезовой перфузионной компьютерной томографии в визуализации рака предстательной железы. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2016; 23 (4): 76–80. [Sosnovski N.V., Rozengauz E.V., Shkolnik M.I., Nesterov D.V., Arzumov A.A. Use of 320-section perfusion computed tomography in visualization of prostate cancer. The Scientific Notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. 2016; 23 (4): 76–80. (in Russian)].
4. Pelzer A., Bektic J., Berger A.P., Pallwein L., Halpern E.J., Horninger W., Bartsch G., Frauscher F. Prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 4 to 10 ng/ml using a combined approach of contrast enhanced color Doppler targeted and systematic biopsy. J Urol. 2005; 173 (6): 1926–9. doi: 10.1097/01.ju.00000158444.56199.03.
5. Eichler K., Hempel S., Wilby J., Myers L., Bachmann L.M., Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol. 2006; 175 (5): 1605–12. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00957-2.
6. Bjurlin M., Rosenkrantz A., Taneja S. Role of MRI prebiopsy in men at risk for prostate cancer: taking off the blindfold. Curr Opin Urol. 2017 May; 27 (3): 246–253. doi: 10.1097/MOU.0000000000000389.
7. Pokorny M., Van de Ven W., Barentsz J., Thompson L. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. Eur Urol. 2015 Mar; 67 (3): e54–5. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.066.
8. Tonttila P.P., Lantto J., Pääkkö E., Piippo U., Kaupilla S., Lamentantusta E., Ohtonen P., Vaarala M.H. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naïve Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. Eur Urol. 2016 Mar; 69 (3): 419–25. doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.024.
9. Winther M.D., Balslev I., Boesen L., Logager V., Noergaard N., Thestrup K.D., Thomsen H.S. Magnetic resonance imaging-guided biopsies may improve diagnosis in biopsy-naïve men with suspicion of prostate cancer. Dan Med J. 2017 May; 64 (5). pii: A5355.
10. Prando A., Wallace S. Helical CT of prostate cancer: early clinical experience. AJR Am J Roentgenol. 2000 Aug; 175 (2): 343–6.
11. Ives E.P., Burke M.A., Edmonds P.R., Gomella L.G., Halpern E.J. Perfusion of Prostate Cancer: Correlation with Whole-Mount Pathology. Clin Prostate Cancer. 2005 Sep; 4 (2): 109–12.
12. Osmani M., Bellini D., Di Cristofano C., Palleschi G., Petrozza V., Carbone A., Laghi A. Perfusion MDCT of Prostate Cancer: Correlation of Perfusion CT Parameters and Immunohistochemical Markers of Angiogenesis. AJR Am J Roentgenol. 2012 Nov; 199 (5): 1042–8. doi: 10.2214/AJR.11.8267.
13. Luczyńska E., Heinze-Paluchowska S., Blecharz P., Jereczek-Fossa B., Petralia G., Bellomi M., Stelmach A. Correlation between CT Perfusion and Clinico-Pathological Features in Prostate Cancer: A Prospective Study. Med Sci Monit. 2015 Jan 13; 21: 153–62. doi: 10.12659/MSM.891401.
14. Ferrari M., Huellner M., Pauli C., Seifert B., Danuser H., Veit-Haibach P., Mattei A. Assessment of prostate cancer with integrated CT-perfusion using a sector-wise approach. Turk J Urol. 2017 Jun; 43 (2): 152–157. doi: 10.5152/tud.2017.11455.
15. Weinreb J.C., Barentsz J.O., Choyke P.L., Cornud F., Haider M.A., Macura K.J., Thoeny H.C. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2. European Urology. 2016; 69 (1): 16–40.
16. Humphrey P.A. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. Mod Pathol. 2004 Mar; 17 (3): 292–306.

Поступила/Received 08.02.18
Принята в печать/Accepted 04.07.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сосновский Никита Валерьевич, врач-уролог, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 104» (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: urologsosnovskiy@yandex.ru.

Школьник Михаил Иосифович, доктор медицинских наук, руководитель отделения оперативной онкологии и оперативной урологии, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: Shkolnik_phd@mail.ru. SPIN-код: 4743-9236. AuthorID (РИНЦ): 92957.

Розенгауз Евгений Владимирович, доктор медицинских наук, руководитель отделения рентгеновской компьютерной томографии, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова»; профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: rozengaouz@yandex.ru. SPIN-код: 5662-6639. AuthorID (РИНЦ): 568607.

Нестеров Денис Валерьевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: cireto@gmail.com. SPIN-код: 1402-7132. AuthorID (РИНЦ): 928290.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Nikita V. Sosnovsky, MD, physician, Municipal Polyclinic № 104 (St. Petersburg, Russia). E-mail: urologsosnovskiy@yandex.ru.

Mikhail I. Shkolnik, MD, DSc, Head of Surgical Oncology and Urology, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after A.M. Granov (St. Petersburg, Russia). E-mail: Shkolnik_phd@mail.ru.

Evgeny V. Rozengauz, MD, DSc, Head of Computed Tomography Department, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after A.M. Granov; Professor of Diagnostic Imaging and Radiation Therapy Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia). E-mail: rozengaouz@yandex.ru.

Denis V. Nesterov, MD, PhD, Imaging and Radiation Therapy Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia). E-mail: cireto@gmail.com.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Рябова А.И., Новиков В.А., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Григорьев Е.Г., Глущенко С.А., Пономарева А.А., Сыркашев В.А. Значение факторов прогноза при проведении термохимиолучевой терапии глиобластомой головного мозга. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 27–36. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-27-36.
For citation: Ryabova A.I., Novikov V.A., Gribova O.V., Startseva Zh.A., Grigoriev E.G., Glushchenko S.A., Ponomaryova A.A., Sirkashev V.A. The value of prognostic factors for glioblastoma treated with concurrent thermochemo-radiotherapy. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 27–36. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-27-36.

ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТЕРМОХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ГЛИОБЛАСТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.И. Рябова¹, В.А. Новиков¹, О.В. Грибова¹, Ж.А. Старцева¹,
Е.Г. Григорьев¹, С.А. Глущенко¹, А.А. Пономарева¹, В.А. Сыркашев²

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: ranigor@mail.ru¹
ФГБУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия²
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: v.syrkashev@mail.ru²

Аннотация

Лечение глиобластомой головного мозга является актуальной проблемой, поскольку сопровождается высокой инвалидизацией и низкой выживаемостью. Стандартная комбинированная терапия не позволяет излечить пациента, и в настоящее время ведется постоянный поиск новых методов лечения. **Материал и методы.** В условиях НИИ онкологии ТНИМЦ РАН выполнено исследование, включившее 30 пациентов с впервые выявленной глиобластомой головного мозга, которым проводилось комбинированное лечение по схеме: адъювантный курс химиолучевой терапии с темозоломидом с радиосенсибилизацией локальной гипертермией. **Результаты.** Проведенное лечение позволило добиться высоких показателей безрецидивной и общей выживаемости – медиана составила 9,6 мес и 23 мес соответственно. Анализ полученных результатов в зависимости от клинических факторов прогноза, факторов прогноза, связанных с лечением, и молекулярно-генетических факторов показал статистически значимые результаты только при оценке сроков начала адъювантной терапии после оперативного вмешательства. Безрецидивная выживаемость пациентов, начавших курс химиолучевой терапии с радиосенсибилизацией локальной гипертермией через 6 нед и более после проведенного оперативного вмешательства, статистически значимо выше, чем у пациентов, которым адъювантное лечение начато ранее. Общая выживаемость была статистически выше только в случае специализированного лечения рецидива опухоли по сравнению с симптоматической терапией. Оценка молекулярно-генетических факторов прогноза не показала увеличения статистически значимых различий в выживаемости у пациентов с метилированным и неметилированным промотором MGMT. Наличие IDH1 мутации было выявлено только в одном случае. Исследование клинических, молекулярно-генетических факторов и факторов прогноза, связанных с лечением, не позволило выявить факторы, позволяющие персонализировать терапию. В свою очередь, высокие показатели безрецидивной выживаемости, в том числе у пациентов с отсутствием метилирования MGMT, позволяют рекомендовать радиосенсибилизацию локальной гипертермией для лечения пациентов с впервые выявленными ГБ головного мозга.

Ключевые слова: глиобластома, факторы прогноза, термохимиолучевая терапия, локальная гипертермия, транскраниальная гипертермия, радиосенсибилизация.

THE VALUE OF PROGNOSTIC FACTORS FOR GLIOBLASTOMA TREATED WITH CONCURRENT THERMOCHEMORADIO THERAPY

A.I. Ryabova¹, V.A. Novikov¹, O.V. Gribova¹, Zh.A. Startseva¹, E.G. Grigoriev¹, S.A. Glushchenko¹, A.A. Ponomaryova¹, V.A. Sirkashev²

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

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: ranigor@mail.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: v.syrkashev@mail.ru²

Abstract

The treatment of patients with glioblastoma continues to be one of the greatest challenges. Glioblastoma is the most aggressive malignant primary brain tumor and is the most lethal among all cancers. Despite advances in the standard treatment, the prognosis for patients with glioblastoma remains poor, therefore, the development of novel treatment strategies is required. **Material and methods.** Our study included 30 patients with newly diagnosed glioblastoma, who underwent concurrent chemoradiotherapy and local hyperthermia. **Results.** The median disease-free and overall survival rates were 9.6 months and 23 months, respectively. The analysis of clinical, molecular-genetic and prognostic factors related to treatment modality showed statistically significant differences in survival between patient groups representing different times for starting adjuvant therapy after surgery. The median disease-free survival was significantly higher in patients who received chemoradiotherapy with local hyperthermia within 6 weeks after surgery than in patients who started adjuvant treatment earlier. The overall survival rate was statistically higher in patients receiving a special treatment for tumor recurrence compared to that in patients receiving symptomatic therapy. The evaluation of molecular-genetic prognostic factors showed no statistically significant differences in survival among patients with methylated and non-methylated MGMT promoter. The presence of IDH1 mutations was identified in only one case. Evaluation of prognostic factors does not allow identification of clinical and molecular biological factors that group patients with hypersensitivity to the proposed treatment regimen. However, high rates of overall and disease-free survival, even in patients with non-methylated MGMT, allow us to recommend this treatment modality for patients with newly diagnosed glioblastoma.

Key words: glioblastoma, prognostic factors, thermochemoradiotherapy, local hyperthermia, transcranial hyperthermia, radiosensitization.

Глиобластома (ГБ) является наиболее частой и агрессивной первичной злокачественной опухолью головного мозга с фатальным прогнозом. Медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов не превышает двух лет, несмотря на интенсивное комбинированное лечение, включающее оперативное вмешательство, адъювантную химиолучевую терапию (ХЛТ) с последующими курсами химиотерапии (ХТ) [1, 2]. По данным популяционных исследований, общая двухлетняя выживаемость составляет 15 %, а пятилетняя – варьирует от 0,05 до 5,5 % [3, 4].

Факторы, влияющие на прогноз пациентов с ГБ, разделяют на несколько групп: связанные с пациентом (клинические), связанные с лечением и связанные с опухолью (молекулярно-генетические). Среди клинических факторов прогноза наибольшее значение имеют: возраст пациента при постановке диагноза и функциональный статус. К факторам прогноза, связанным с лечением, относят объем проведенного оперативного вмешательства, сроки начала адъювантной терапии и ее характер [3, 5, 6]. Наибольшее значение среди молекулярно-генетических факторов прогноза имеют: мутация

в гене, кодирующем изоцитратдегидрогеназу (IDH1/2), и метилирование промотора гена Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT) [3, 4, 7, 8].

Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и лечении в последние десятилетия, выживаемость пациентов с ГБ значительно не улучшилась. Исследования локальной гипертермии (ЛГ) в онкологии, начавшиеся еще в начале XX века, показали, что ЛГ является идеальным радиосенсибилизатором [9, 10]. Клинические исследования пациентов со злокачественными глиомами обнаружили увеличение показателей выживаемости при проведении адъювантной лучевой терапии (ЛТ) на фоне ЛГ [11–13]. Однако в настоящее время не определены факторы, которые могут прогнозировать чувствительность опухоли к термохимиолучевой терапии (ТХЛТ) и позволить персонифицировать лечение.

Цель исследования – оценка влияния прогностических факторов на отдаленные результаты ТХЛТ больных с впервые выявленной ГБ головного мозга.

Материал и методы

В исследование было включено 30 пациентов с впервые диагностированной ГБ головного мозга. В условиях НИИ онкологии ТНИМЦ РАН больные получили курс адьювантной ХЛТ с темозоломидом на фоне ЛГ в 2013–17 гг. На первом этапе комбинированного лечения всем пациентам выполнялось оперативное вмешательство в объеме парциальной или тотальной резекции опухоли (удаление более чем 90 % опухоли) [14]. Оценка степени резекции опухоли осуществлялась на основании данных послеоперационной МРТ головного мозга с контрастированием.

При гистологическом исследовании операционного материала глиобластома верифицирована во всех случаях на основании микроскопического и иммуногистохимического исследований. Диагноз формулировался в соответствии с патоморфологической классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2016 г. [15]. Иммуногистохимическое исследование выполнялось при помощи непрямого метода на опухолевой ткани из парафиновых блоков. В обязательном порядке выполнялось исследование с антителом Anti-Human IDH1 R132H. Статус метилирования промотора гена MGMT исследовался с использованием количественной метил-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на материале, выделенном из парафиновых блоков.

Всем пациентам проведен курс дистанционной гамма-терапии до СОД 60 Гр на фоне 2 курсов химиотерапии темозоломидом в разовой дозе 200 мг/м² в режиме 5/28. Лучевая терапия проводилась на аппарате Theratron Equinox 1,25 МэВ в стандартном режиме фракционирования дозы. Со 2-й нед ЛТ пациенты получали сеансы радиосенсибилизации локальной транскраниальной радиочастотной гипертермией 2 раза в неделю (10 сеансов на курс лечения), продолжительностью до 60 мин. Интервал между сеансами ЛГ и ЛТ составлял 20–40 мин. ЛГ проводилась на системе для глубокой высокочастотной гипертермии с емкостным сопряжением Celsius TCS (частота 13,56 МГц). Нагревание производилось постепенно путем пошагового повышения мощности, ориентируясь на переносимость процедуры пациентом в соответствии с протоколом, рекомендуемым производителем приборов. Для предотвращения термических ожогов кожи и подкожной клетчатки в месте приложения электродов поверхность последних во время сеанса охлаждалась циркуляцией деионизированной воды с температурой 12–16°C. После завершения курса ТХЛТ пациенты получили еще 4–6 курсов химиотерапии темозоломидом в разовой дозе 200 мг/м² в режиме 5/28.

Оценка функционального статуса до адьювантной терапии проводилась с применением шкалы Карновского. Динамическое наблюдение осуществлялось с использованием контрольных МРТ го-

лового мозга с внутривенным контрастированием через месяц после завершения ТХЛТ, затем через 3 мес в течение двух лет и впоследствии через 6–12 мес. В случае ухудшения неврологического статуса пациентам выполнялась внеочередная МРТ головного мозга. Результаты МРТ оценивались с применением критериев оценки ответа в нейроонкологии (Response Assessment in Neurooncology criteria, RANO) [16].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 10.0 (StatSoft). Для определения нормальности распределения количественных признаков использовался W-критерий Шапиро – Уилка, заключение о нормальности распределения анализируемого признака делалось при $p > 0,05$. Описание количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, проводилось при помощи медианы и квартилей. Показатели выживаемости и статистическая значимость факторов прогноза оценивались с использованием модуля Survival analysis программы Statistica 10.0. Кривые кумулятивной выживаемости строились по методу Каплана – Майера, значимость различий в выживаемости в зависимости от факторов прогноза оценивалась с применением log-rank теста.

Исследование выполнено с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288) на основании разрешения локального комитета по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ онкологии Томского НИМЦ». Пациенты, включенные в исследование, ранее не получали специализированного лечения. Больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации из исследования исключены.

Результаты

Наиболее значимыми критериями оценки эффективности адьювантной терапии у больных ГБ головного мозга являются общая выживаемость (ОВ) и сроки возникновения рецидивов. В проведенном исследовании продолжительность динамического наблюдения за пациентами составила 4–51 мес, медиана наблюдения – 12 мес (ДИ 95 % 8,5–23 мес). За этот период рецидивы зарегистрированы у 21 (70 %) пациента, в сроки от 2 до 34 мес после верификации заболевания. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 9,6 мес (ДИ 95 % 7,2–18,2 мес). Цензурирование осуществлялось в сроки от 4 до 51 мес и в двух случаях было обусловлено смертью пациентов от осложнений лечения без признаков прогрессирования в сроки 4 и 8 мес после установки диагноза. В остальных случаях цензурирование было обусловлено завершением клинического исследования. Медиана цензурирования при оценке БРВ составила 7,5 мес (ДИ 95 % 6,0–11,5 мес).



Рис. 1. Показатели общей выживаемости в зависимости от метода лечения рецидива

При выявлении рецидива специальное лечение получили 11 (52,4 %) пациентов. В этих случаях проводилась химиотерапия: бевацизумаб получили 4, ломустин – 3, повторный курс темозоломида – 2 пациента, по одному случаю – полихимиотерапия по схемам PCV и EP. В 4 случаях предварительно выполнялось оперативное вмешательство, в двух случаях операция с последующим повторным курсом ТХЛТ (в случае возникновения рецидива опухоли более чем через год после завершения курса ТХЛТ) и по одному случаю – повторный курс ТХЛТ и ЛТ. Девяти (47,6 %) больным с рецидивами ГБ специальное лечение не проводилось вследствие низкого функционального статуса и/или распространенности процесса.

Всего в исследовании летальный исход зарегистрирован в 12 (40 %) случаях, медиана ОВ составила 23 мес (ДИ 95 % от 11,6 мес, верхняя граница не достигнута). Цензурирование данных осуществлялось в сроки от 6 до 51 мес и во всех случаях было обусловлено завершением клинического исследования, медиана цензурирования составила 14,5 мес (ДИ 95 % 10–25 мес). Оценка результатов в зависимости от метода лечения ре-

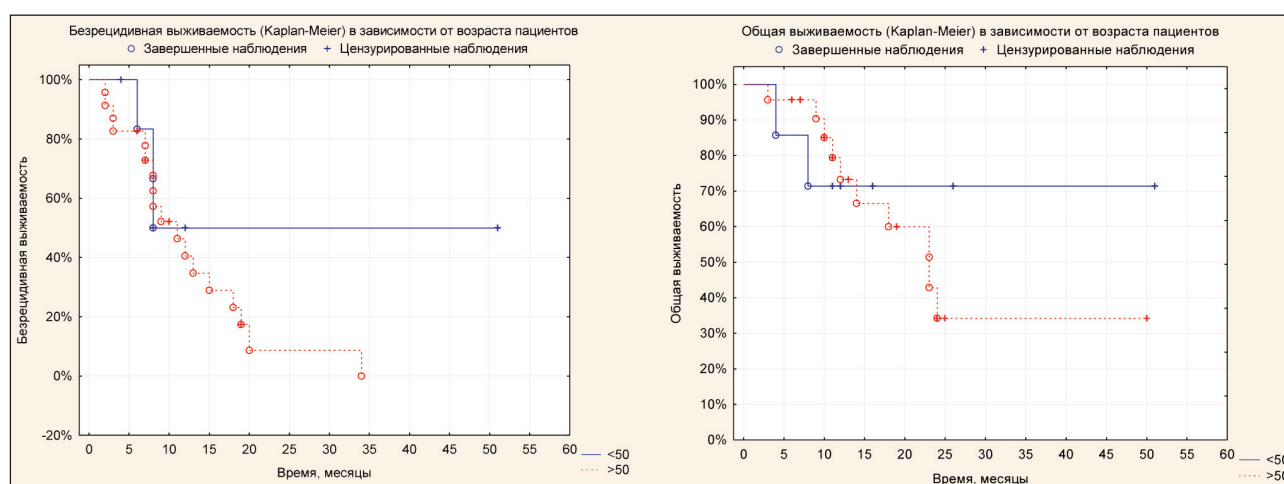


Рис. 2. Безрецидивная и общая выживаемость в зависимости от возраста пациентов

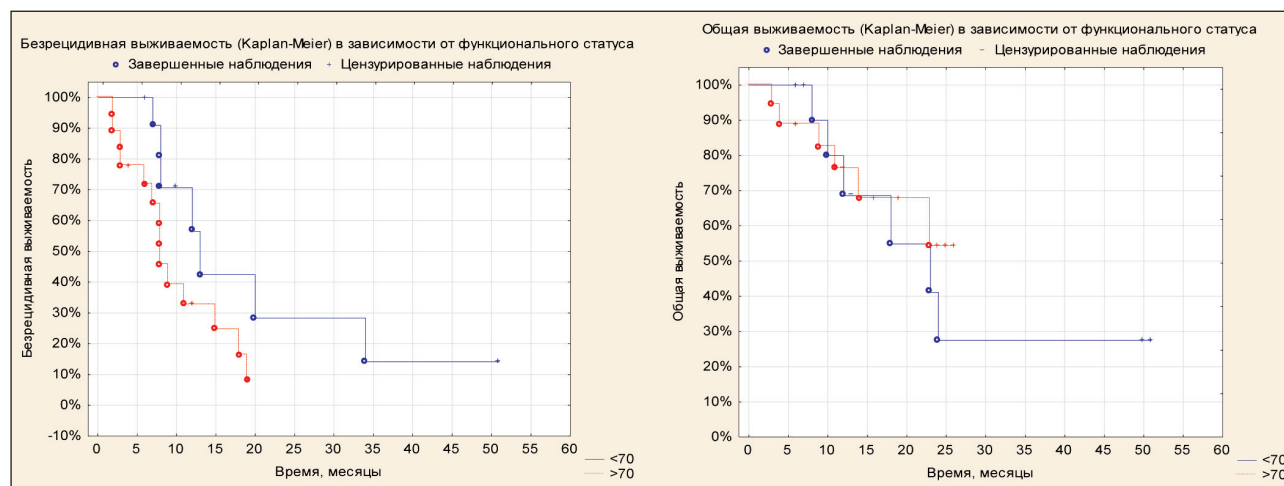


Рис. 3. Безрецидивная и общая выживаемость в зависимости от функционального статуса до начала лечения

цидива показала, что ОВ у пациентов, получивших специальное лечение, значимо выше, чем при симптоматической терапии (рис. 1).

Как уже было отмечено выше, одним из наиболее значимых клинических факторов прогноза является возраст пациента на момент диагностики опухоли. Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал от 21 до 71 года, медиана – 56 лет (95 % ДИ 50–61 год). При распределении пациентов на группы до 50 лет и ≥ 50 лет значимых различий между показателями БРВ и ОВ не выявлено (рис. 2). Однако отмечалась тенденция к увеличению выживаемости в группе пациентов моложе 50 лет.

Оценка функционального статуса по шкале Карновского до начала ТХЛТ показала, что уровень активности варьировал от 40 до 90 %, в среднем – $72,7 \pm 3,6$ %, в целом, распределение соответствовало нормальному. Значения индекса Карновского менее 70 % были обусловлены неврологическим дефицитом – выраженной пирамидной симптоматикой (глубоким гемипарезом или гемиплегией) или нарушениями функций высшей нервной деятельности, требующими постоянного ухода.

Учитывая небольшое количество наблюдений, пациенты были разделены на две подгруппы – с индексом Карновского менее 70 % и 70 % и более. При оценке влияния функционального статуса на показатели БРВ и ОВ значимых различий не выявлено (рис. 3).

Объем удаленной опухоли при первичном оперативном вмешательстве был оценен как парциальная резекция опухоли в 22 случаях, тотальная резекция – в 8. При оценке влияния объема оперативного вмешательства на БРВ и ОВ значимых различий не получено (рис. 4).

Молекулярно-генетические факторы прогноза исследовались в 24 (80 %) случаях. Оценка метилирования промотора MGMT выполнена у 23 (76,7 %) пациентов. Метилирование MGMT было обнаружено в 13 случаях, что составило 56,5 % оцененных больных. IDH-мутация была оценена у 24 пациентов, наличие мутации выявлено только в одном случае. Частота диагностирования метилирования MGMT и мутации IDH соответствует частоте выявления в популяции. При оценке влияния метилирования MGMT на БРВ и ОВ значимых различий обнаружено не было (рис. 5). Влияние

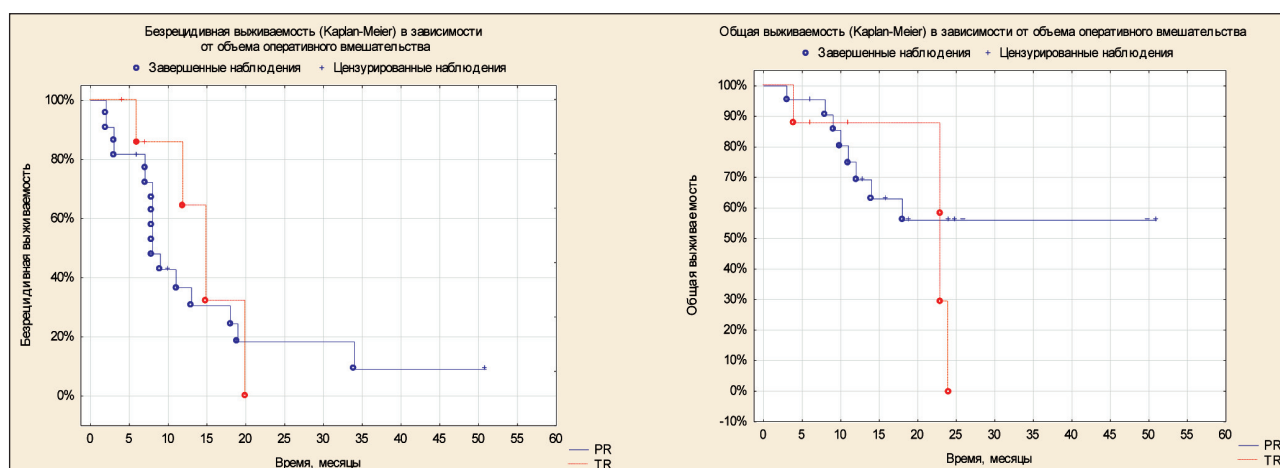


Рис. 4. Безрецидивная и общая выживаемость в зависимости от объема оперативного вмешательства

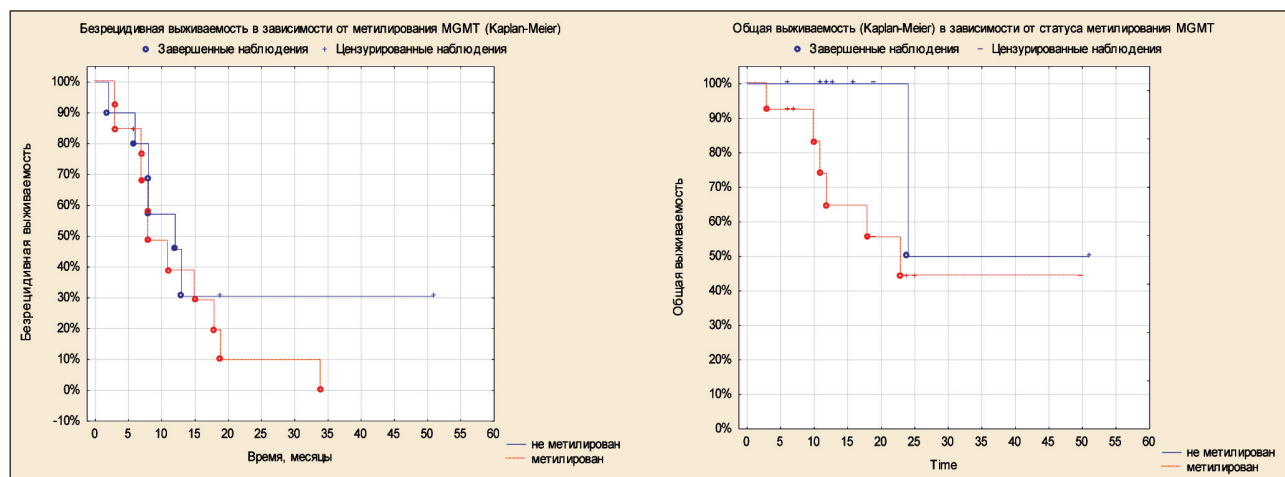


Рис. 5. Безрецидивная и общая выживаемость в зависимости от статуса метилирования промотора MGMT в опухоли

наличия мутации IDH в опухоли на выживаемость оценить не представляется возможным из-за малого количества наблюдений.

Медиана времени начала ТХЛТ от момента операции составила 5,4 нед (95 % ДИ 4,5–6,5 нед). При распределении пациентов на подгруппы с началом ТХЛТ менее чем через 4 нед после оперативного вмешательства, 4–8 и более 8 нед значимых различий между показателями БРВ и ОВ не отмечено, однако имелась тенденция к увеличению выживаемости в группе больных с началом ЛТ более чем через 8 нед. Учитывая этот фактор, пациенты в группе исследования были разделены на 2 подгруппы – менее 6 нед и ≥ 6 нед после оперативного лечения. При оценке БРВ было выявлено значимое преимущество ($p < 0,05$) у пациентов, которым лучевая терапия начиналась через 6 и более нед после хирургического вмешательства (рис. 6).

Особенности проведения транскраниальной радиочастотной ЛГ с размещением охлаждаемого электрода над областью воздействия определяют необходимость оценки наличия дефекта костей черепа в качестве фактора прогноза, поскольку

наличие дефекта увеличивает чувствительность мозга к температуре окружающей среды и приводит к понижению температуры мозга [17]. При операции посттрепанационный дефект костей черепа сформирован у 11 (36,7 %) больных, у одного из этих пациентов выполнялась только подвисочная декомпрессия. Во всех случаях объем вмешательства соответствовал парциальной резекции опухоли. При анализе выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия посттрепанационного дефекта черепа значимых различий обнаружено не было (рис. 7).

Обсуждение

При оценке показателей выживаемости, полученных в исследовании, обнаружено, что медиана БРВ у пациентов, получивших ТХЛТ, составляет 9,6 мес, при медиане наблюдения – 12 мес. Цензурирование данных при оценке выживаемости до прогрессирования осуществлялось в 30 % случаев и в основном было обусловлено завершением клинического исследования. При этом медиана цензурирования составила 7,5 мес. Сравнение

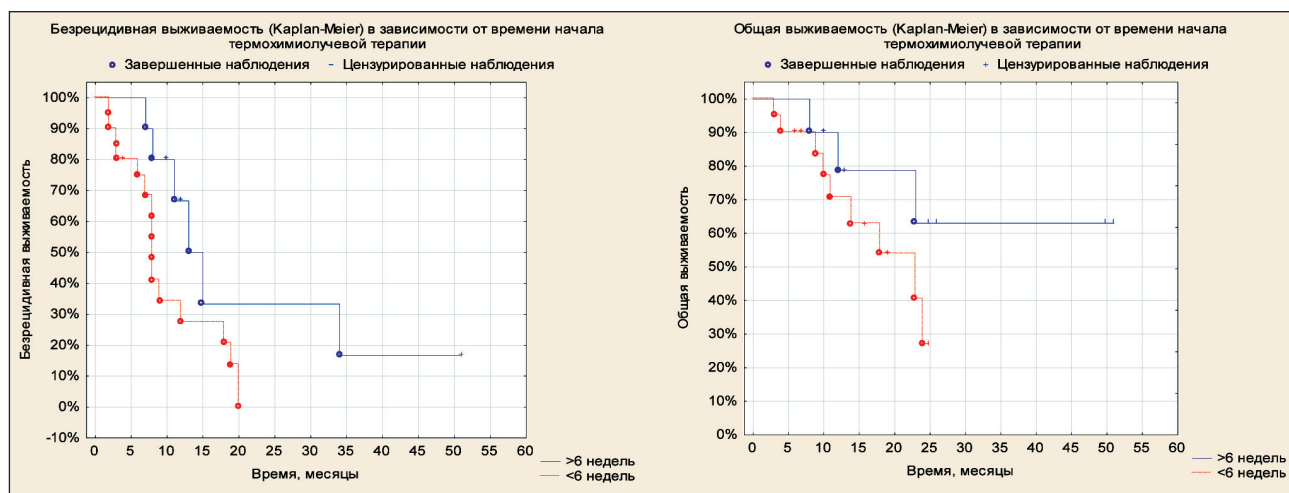


Рис. 6. Безрецидивная и общая выживаемость в зависимости от времени начала термохимиолучевой терапии

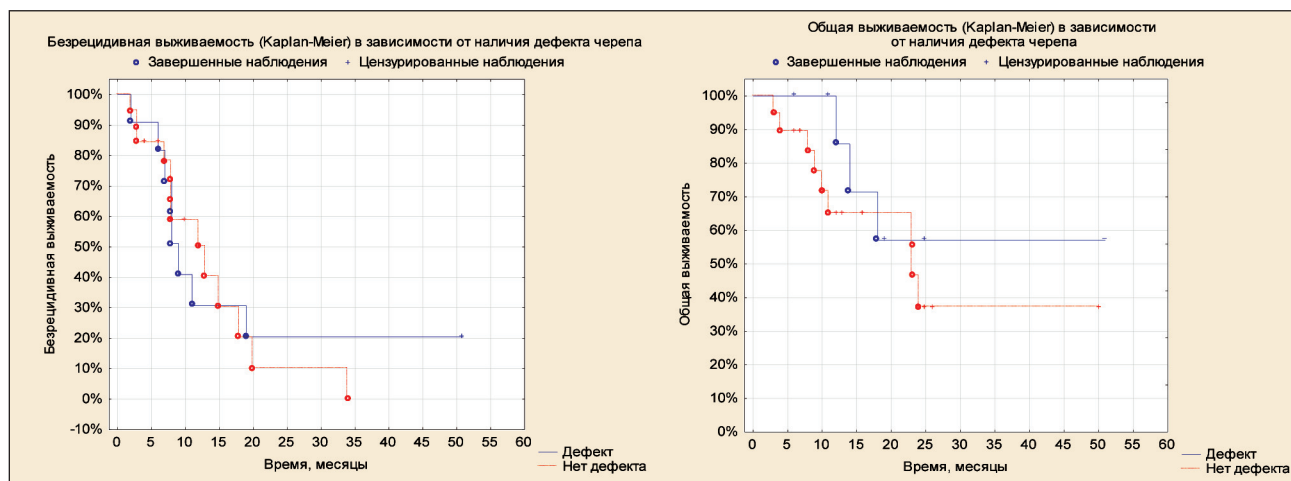


Рис. 7. Безрецидивная и общая выживаемость в зависимости от наличия или отсутствия посттрепанационного дефекта костей черепа

полученных данных с результатами проведенных ранее исследований показало, что результаты БРВ при проведении ТХЛТ превосходят показатели, достигнутые как в рандомизированном исследовании по оценке эффективности адъювантной ХЛТ с темозоломидом в режиме радиосенсибилизации (6,9 мес), так и в клиническом исследовании, посвященном адъювантной ХЛТ с темозоломидом в режиме 5 сут каждые 28 дней (6 мес) [18, 19]. Результаты выживаемости, полученные в нашем исследовании, не могут быть обусловлены цензурированием данных, поскольку медиана цензурирования также превосходит указанные показатели. В то же время в двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы, посвященных адъювантной ХЛТ с темозоломидом и авастинном, был показан более высокий уровень безрецидивной выживаемости – 10,6 и 10,3 мес [20, 21]. Однако в этих исследованиях не получено достоверного увеличения ОВ, поэтому повышение БРВ может быть обусловлено феноменом псевдопрогрессии, характерным для антиангиогенной терапии.

Медиана ОВ, достигнутая в исследовании, составила 23 мес, что превышает результаты рандомизированного исследования ХЛТ с темозоломидом в режиме радиосенсибилизации – 14,6 мес, клинического исследования ХЛТ с темозоломидом в режиме 5/28 – 13 мес, рандомизированных исследований ХЛТ с темозоломидом и авастинном – 16,7 и 16,1 мес, а также при присоединении ТТФ-терапии (tumor-treating fields) после проведения стандартного курса ХЛТ – 20,5 мес [2, 18–21]. Тем не менее высокая частота цензурирования данных в нашем исследовании при оценке ОВ не позволяет сделать вывод о достоверном увеличении общей выживаемости. Необходимо отметить, что, хотя специальное лечение при возврате заболевания значительно увеличивает ОВ, бевацизумаб получали только 4 (19 %) пациента с рецидивами ГБ. Таким образом, высокий показатель общей выживаемости не может быть обусловлен применением антиангиогенной терапии.

По результатам крупного исследования, включившего 34 664 пациентов с глиобластомой по результатам базы данных SEER (программа эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов Национального института рака США), было показано значительное снижение выживаемости у больных моложе 50 лет по сравнению с группой пациентов старше 50 лет [22]. Влияние возраста на прогноз может быть связано как с использованием менее активных методов лечения из-за сопутствующей патологии, так и с более агрессивными молекулярно-генетическими профилями ГБ, характерными для пациентов старше 50 лет. В проведенном исследовании не было обнаружено значимых различий БРВ и ОВ при распределении пациентов на группы до 50 лет и 50 лет и старше. Полученные результаты могут быть обусловлены малочисленностью вы-

борки и большим количеством цензурированных наблюдений при оценке ОВ.

По данным литературы, функциональный статус пациентов значимо влияет на выживаемость. Наиболее часто используемой шкалой для оценки функциональной активности в нейроонкологии является индекс Карновского. Пациенты с уровнем активности 70 % и выше имеют значительно лучший прогноз, чем больные с более низким индексом Карновского [3, 6, 22]. При оценке влияния функционального статуса на БРВ и ОВ пациентов в нашем исследовании значимых различий получено не было. В то же время в подгруппе пациентов с индексом Карновского менее 70 % отмечалась тенденция к увеличению безрецидивной выживаемости. Такая парадоксальная картина, вероятно, была обусловлена скрытым течением рецидивной опухоли на фоне уже существующей неврологической симптоматики и не свидетельствует об истинном улучшении БРВ. Отсутствие значимых различий при оценке ОВ в зависимости от функционального статуса может быть обусловлено и большим количеством цензурированных наблюдений.

Среди факторов прогноза, связанных с лечением ГБ, наибольшее значение имеет объем оперативного вмешательства. Тотальное удаление ГБ является благоприятным прогностическим фактором и увеличивает выживаемость пациентов при проведении адъювантной терапии [3, 23]. В то же время снижение функционального статуса вследствие агрессивной хирургической тактики в функционально значимых областях головного мозга приводит к снижению ОВ [24]. При оценке объема оперативного вмешательства в нашем исследовании была обнаружена высокая частота парциальной резекции – в 22 (73 %) случаях, которая была обусловлена отсутствием мультимодальной навигации в ходе операции, а также расположением опухоли в функционально значимых зонах. Оценка влияния объема вмешательства на БРВ и ОВ значимых различий не показала. Эта ситуация может быть обусловлена как более агрессивным действием ТХЛТ на остаточную опухоль, так и ошибкой, связанной с большим количеством цензурированных данных при оценке общей выживаемости.

В проведенных ранее исследованиях показано, что сроки начала ЛТ после оперативного вмешательства при ГБ головного мозга могут иметь прогностическое значение. В исследовании, включившем 4 584 пациентов с глиобластомой, было обнаружено, что увеличение времени начала лучевой терапии до 4–6 нед после операции является безопасным и может быть умеренно выгодным [25]. При этом начало адъювантного лечения в течение 3–4 нед после операции может иметь отрицательное прогностическое значение [26]. Результаты, полученные в нашем исследовании, показали, что безрецидивная выживаемость значи-

мо выше у пациентов, которым курс ТХЛТ начат через 6 и более недель после оперативного вмешательства. Полученные результаты соответствуют литературным данным и могут быть обусловлены как отбором пациентов с меньшей скоростью прогрессирования опухоли, так и уменьшением послеоперационной гипоксии в перифокальной области в указанные сроки [25, 26].

В качестве еще одного фактора, связанного с лечением, в нашем исследовании оценено наличие посттравматического дефекта костей черепа. Анализ влияния краниэктомии на показатели БРВ и ОВ не показал значимых различий. Повидимому, это отражает адекватность локальной гипертермии как при сохранении костей черепа, так и при наличии посттравматического дефекта. Отсутствие воздействия охлаждаемого электрода на подлежащую ткань мозга может быть связано с гомеостатическим ответом, который выражается спазмом сосудов кожи и уменьшением кровотока в подкожном слое при снижении температуры кожи ниже 31–32°C [27].

Среди молекулярно-генетических факторов прогноза в лечении ГБ наибольшую значимость имеют метилирование MGMT и IDH1/2 мутация. Наличие IDH1/2 мутации в опухоли определяет более благоприятный вариант течения. По литературным данным, общая выживаемость при ГБ с IDH дикого типа колеблется от 9 до 15 мес по сравнению с 24–36 мес при ГБ с IDH1/2 мутациями. Пятилетняя выживаемость при ГБ с отсутствием IDH мутаций не зафиксирована, в то время как при наличии этой мутации составляет до 80 % [8, 28]. Оценить влияние IDH мутации на выживаемость пациентов не представилось возможным из-за небольшого числа наблюдений. Однако частота ее выявления соответствовала результатам эпидемиологических исследований [4], что позволяет сделать вывод о том, что увеличение общей и безрецидивной выживаемости в исследовании не обусловлено благоприятным молекулярно-генетическим профилем опухолей.

В рандомизированном исследовании, включившем 206 пациентов с впервые выявленными

ГБ, которые получали химиолучевую терапию с радиосенсибилизацией темозоломидом, было обнаружено, что метилирование промотора гена MGMT встречается примерно в 50 % случаев и связано с двукратным увеличением медианы ОВ после химиолучевой терапии [29]. Кроме того, было показано, что метилирование MGMT связано с улучшением результатов адъювантной терапии независимо от стратегии лечения и отражает в целом более благоприятный фенотип опухоли [28]. Однако в нашем исследовании не было обнаружено значимых различий между показателями БРВ и ОВ в зависимости от метилирования MGMT. Учитывая отсутствие различий в БРВ, такие результаты могут быть обусловлены радио- и химиосенсибилизацией опухоли под действием локальной гипертермии.

Заключение

Проведенное исследование по оценке эффективности термохимиолучевой терапии в комбинированном лечении впервые выявленных глиобластом головного мозга показало, что применение радиосенсибилизации методом локальной транскраниальной радиочастотной гипертермии позволяет достигнуть высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости. При оценке влияния клинических, молекулярно-генетических факторов и факторов прогноза, связанных с лечением, статистически значимые различия в выживаемости до прогрессирования были обнаружены только при исследовании времени до начала адъювантной терапии. Общая выживаемость была статистически выше только при специальном лечении рецидивов опухоли по сравнению с симптоматической терапией. Оценка факторов прогноза не позволяет выделить клинические и молекулярно-биологические факторы, объединяющие пациентов с повышенной чувствительностью к данному методу лечения. В то же время высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости, в том числе у пациентов с неблагоприятным молекулярно-биологическим профилем опухоли, позволяют рекомендовать разработанную методику для лечения впервые выявленных ГБ головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кобяков Г.Л., Смолин А.В., Бекяшев А.Х., Абсаямова О.В., Кобякова Е.А., Поддубский А.А., Иноземцева М.В. Лечение рецидива глиобластомы: есть ли успехи? Опухоли головы и шеи. 2014; 3: 12–20. [Kobyakov G.L., Smolin A.V., Bekyashev A.Kh., Absalyamova O.V., Kobyakova E.A., Poddubsky A.A., Inozemtseva M.V. Treatment for recurrent glioblastoma: are there successes? Head and neck tumors. 2014; 3: 12–20. (in Russian)].
2. Stupp R., Taillibert S., Kanner A.A., Kesari S., Steinberg D.M., Toms S.A., Taylor L.P., Lieberman F., Silvani A., Fink K.L., Barnett G.H., Zhu J., Henson J.W., Engelhard H.H., Chen T.C., Tran D.D., Sroubek J., Tran N.D., Hottinger A.F., Landolfi J., Desai R., Caroli M., Kew Y., Honnorat J., Idbaih A., Kirson E.D., Weinberg U., Palti Y., Hegi M.E., Ram Z. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma. A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015; 314 (23): 2535–2543. doi:10.1001/jama.2015.16669.
3. Tini P., Miracco C., Toscano M., Palumbo S., Comincini S., Graviola G.L., Pirtoli L. Clinical, Pathological, and Molecular Prognostic Parameters in Glioblastoma Patients Undergoing Chemo- and Radiotherapy.

Radiobiology of Glioblastoma. Springer International Publishing. 2016; 101–120. doi:10.1007/978-3-319-28305-0_7.

4. Tamimi A.F., Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. Glioblastoma. Codon Publications, Brisbane, Australia. 2017; 143–153. doi: 10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch8.

5. Осинов И.К., Мусабаяева Л.И., Чойнзонов Е.Л., Нечитайло М.Н., Рябова А.И. Влияние факторов прогноза на результаты химиолучевой терапии больных злокачественными глиомами головного мозга. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2012; 57 (4): 13–20. [Osinov I.K., Musabaeva L.I., Choinzonov E.L., Nechitaylo M.N., Ryabova A.I. Impact of Clinical Prognostic Factors on Outcomes of Chemoradiotherapy in Patients with Malignant Gliomas. Medical Radiology and Radiation Safety. 2012; 57 (4): 13–20. (in Russian)].

6. Измайлов Т.Р. Клинико-генетические факторы, влияющие на результаты комплексного лечения пациентов с первичной глиобластомой головного мозга. Трудный пациент. 2016; 14 (1): 29–33. [Izmailov T.R. Clinical Genetic Factors Affecting the Results of Complex Treatment of Patients with Primary Brain Glioblastoma. Difficult Patient. 2016; 14 (1): 29–33. (in Russian)].

7. Ohgaki H., Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013 Feb 15; 19 (4): 764–72. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3002.
8. Рыжова М.В., Шишкина Л.В., Желудкова О.Г., Голанов А.В., Горелышев С.К., Пицхеллаури Д.И., Бекяшев А.Х., Кобяков Г.Л., Абсальмова О.В., Сычева Р.В., Корицнов А.Г. Сравнительная характеристика генетических aberrаций в глиобластомах у детей и взрослых. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2014; 78 (2): 3–11. [Ryzhova M.V., Shishkina L.V., Zheludkova O.G., Golanov A.V., Gorelyshev S.K., Pitskhelauri D.I., Bekiashev A.Kh., Kobiakov G.L., Absalyamova O.V., Sycheva R.V., Korshunov A.G. Comparative characteristics of genetic aberrations in glioblastomas in children and adults. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2014; 78 (2): 3–11. (in Russian)].
9. Oei A.L., Vriend L.E.M., Crezee J., Franken N.A.P., Krawczyk P.M. Effects of hyperthermia on DNA repair pathways: one treatment to inhibit them all. *Radiat Oncol.* 2015; 10: 165. doi:10.1186/s13014-015-0462-0.
10. Behrouz Kia Z., Joveini Z., Keshavarzi B., Eyvazzadeh N., Aghdam R.Z. Hyperthermia: How Can It Be Used? *Oman Med J.* 2016; 31 (2): 89–97. doi: 10.5001/omj.2016.19.
11. Sneed P.K., Stauffer P.R., McDermott M.W., Diederich C.J., Lamborn K.R., Prados M.D., Chang S., Weaver K.A., Spry L., Malec M.K., Lamb S.A., Brigid V., Davis R.L., Wara W.M., Larson D.A., Phillips T.L., Gutin P.H. Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost ± hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Jan 15; 40 (2): 287–95. doi: 10.1016/S0360-3016(97)00731-1.
12. Maier-Hauff K., Ulrich F., Nestler D., Niehoff H., Wust P., Thiesen B., Orava H., Budach V., Jordan A. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2011 Jun; 103 (2): 317–24. doi: 10.1007/s11060-010-0389-0.
13. Рябова А.И., Новиков В.А., Грибова О.В., Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Бобер Е.Е. Адьювантная химиолучевая терапия на фоне локальной гипертермии в комбинированном лечении первичных глиобластом: предварительные результаты. *Сибирский онкологический журнал.* 2017; 1 (16): 32–38. [Ryabova A.I., Novikov V.A., Gribova O.V., Choinzonov E.L., Startseva Zh.A., Bober E.E. Adjuvant chemoradiotherapy with local hyperthermia in combined treatment of primary glioblastoma: preliminary results. *Siberian Journal of Oncology.* 2017; 1 (16): 32–38. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-32-38.
14. Абсальмова О.В., Аникеева О.Ю., Голанов А.В., Кобяков Г.Л., Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Кривошапкин А.Л., Лошаков В.А., Олюшин В.Е., Потопов А.А., Рыжова М.В., Танышин С.В., Трунин Ю.Ю., Улитин А.Ю., Шишкина Л.В. Клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы. 2013 [Internet]. URL: <http://www.nsi.ru/scientificactivity/publications/id/10182>. (дата обращения 04.03.2018). [Absalyamova O.V., Anikeeva O.Yu., Golanov A.V., Kobyakov G.L., Kononov A.N., Kornienko V.N., Krivoshepin A.L., Loshakov V.A., Olyushin V.E., Potapov A.A., Ryzhova M.V., Tanyashin S.V., Trunin Yu.Yu., Ulitin A.Yu., Shishkina L.V. Clinical guidelines for the treatment of primary tumors of the central nervous system. 2013 [Internet]. URL: <http://www.nsi.ru/scientificactivity/publications/id/10182>. (cited 04.03.2018). (in Russian)].
15. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun; 131 (6): 803–20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
16. Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A., Cloughesy T.F., Sorensen A.G., Galanis E., DeGroot J., Wick W., Gilbert M.R., Lassman A.B., Tsien C., Mikkelsen T., Wong E.T., Chamberlain M.C., Stupp R., Lamborn K.R., Vogelbaum M.A., van den Bent M.J., Chang S.M. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 10; 28 (11): 1963–72. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3541.
17. Nakagawa K., Hills N.K., Kamel H., Morabito D., Patel P.V., Manley G.T., Hemphill J.C. III. The effect of decompressive hemicraniectomy on brain temperature after severe brain injury. *Neurocrit Care.* 2011 Aug; 15 (1): 101–6. doi: 10.1007/s12028-010-9446-y.
18. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., van den Bent M.J., Taphoorn M.J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Allgeier A., Fisher B., Belanger K., Hau P., Brandes A.A., Gijtenbeek J., Marosi C., Vecht C.J., Mokhtari K., Wesseling P., Villa S., Eisenhauer E., Gorlia T., Weller M., Lacombe D., Cairncross J.G., Mirimanoff R.O. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009 May; 10 (5): 459–66. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.
19. Осинов И.К., Мусабаева Л.И., Нечитайло М.Н., Чойнзонов Е.Л. Химиолучевое лечение злокачественных глиом головного мозга с применением препарата темодол. *Сибирский онкологический журнал.* 2009; 6: 5–11. [Osinov I.K., Musabaeva L.I., Nechitailo M.N., Choinzonov E.L. Chemoradiotherapy with Temadol for malignant gliomas. *Siberian Journal of Oncology.* 2009; 6: 5–11. (in Russian)].
20. Chinot O.L., Wick W., Mason W., Henriksson R., Saran F., Nishikawa R., Carpentier A.F., Hoang-Xuan K., Kavan P., Cernea D., Brandes A.A., Hilton M., Abrey L., Cloughesy T. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014; 370 (8): 709–22. doi: 10.1056/NEJMoa1308345.
21. Gilbert M.R., Dignam J.J., Armstrong T.S., Wefel J.S., Blumenthal D.T., Vogelbaum M.A., Colman H., Chakravarti A., Pugh S., Won M., Jeraj R., Brown P.D., Jaeckle K.A., Schiff D., Stieber V.W., Brachman D.G., Werner-Wasik M., Tremont-Lukats I.W., Sulman E.P., Aldape K.D., Curran W.J. Jr., Mehta M.P. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20; 370 (8): 699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1308573.
22. Thumma S.R., Fairbanks R.K., Lamoreaux W.T., Mackay A.R., Demakas J.J., Cooke B.S., Elaimy A.L., Hanson P.W., Lee C.M. Effect of pretreatment clinical factors on overall survival in glioblastoma multiforme: a Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) population analysis. *World J Surg Oncol.* 2012 May 3; 10 (1): 75. doi:10.1186/1477-7819-10-75.
23. Díez Valle R., Tejada Solís S., Idoate Gastearna M.A., García de Eulate R., Domínguez Echávarri P., Aristu Mendiroz J. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: volumetric analysis of extent of resection in single-center experience. *J Neurooncol.* 2011; 102: 105–113. doi: 10.1007/s11060-010-0296-4.
24. Delgado-López P.D., Corrales-García E.M. Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. *Clin Transl Oncol.* 2016 Nov; 18 (11): 1062–1071.
25. Lawrence Y.R., Blumenthal D.T., Matveyevsky D., Kanner A.A., Bokstein F., Corn B.W. Delayed initiation of radiotherapy for glioblastoma: how important is it to push to the front (or the back) of the line? *J Neurooncol.* 2011 Oct; 105 (1): 1–7. doi: 10.1007/s11060-011-0589-2.
26. Nathan J.K., Brezzell A.L., Kim M.M., Leung D., Wilkinson D.A., Hervey-Jumper S.L. Early initiation of chemoradiation following index craniotomy is associated with decreased survival in high-grade glioma. *Journal of neuro-oncology.* 2017; 135 (2): 325–333. doi: 10.1007/s11060-017-2577-7.
27. Vuksanovic V., Sheppard L.W., Stefanovska A. Nonlinear Relationship between Level of Blood Flow and Skin Temperature for Different Dynamics of Temperature Change. *Biophys J.* 2008; 94 (10): L78–80. doi: 10.1529/biophysj.107.127860.
28. Theeler B.J., Yung W.K., Fuller G.N., De Groot J.F. Moving toward molecular classification of diffuse gliomas in adults. *Neurology.* 2012; 79 (18): 1917–26. doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f7cb.
29. Hegi M.E., Diserens A.C., Gorlia T., Hamou M.F., de Tribolet N., Weller M., Kros J.M., Hainfellner J.A., Mason W., Mariani L., Bromberg J.E.C., Hau P., Mirimanoff R.O., Cairncross J.G., Janzer R.C., Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 997–1003. doi: 10.1056/NEJMoa043331.

Поступила/Received 07.03.18
Принята в печать/Accepted 03.05.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рябова Анастасия Игоревна, младший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: ranigor@mail.ru. SPIN-код: 3128-2940. ORCID: 0000-0002-7171-8728. Researcher ID (WOS): D-1138-2012. Author ID: 57190937361.

Новиков Валерий Александрович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской

академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: novikov@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9350-3617. ORCID: 0000-0003-0364-0831. Researcher ID (WOS): D-9057-2012. Author ID (Scopus): 7402005343.

Грибова Ольга Вячеславовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: gribova79@mail.ru. SPIN-код: 1405-1669. ORCID: 0000-0003-1696-427X. Researcher ID (WOS): D-7796-2012. Author ID: 55917908000.

Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделением радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-код: 8121-0310. ORCID: 0000-0002-4345-7719. Researcher ID (WOS): E-1286-2012. Author ID (Scopus): 6506368484.

Григорьев Евгений Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: adresprostoy@gmail.com. SPIN-код: 2079-2370. Researcher ID (WOS): C-8959-2012. ORCID: 0000-0003-3187-3659.

Глушченко Светлана Алексеевна, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом отделения патоморфологии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: GlushchnkoSA0204@mail.ru. SPIN-код: 2380-3406. Researcher ID (WOS): D-2336-2012.

Пономарева Анастасия Алексеевна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: anastasia-ponomaryova@rambler.ru. SPIN-код: 3185-5606. Author ID: 37116096000. Researcher ID (WOS): D-8734-2012. ORCID: 0000-0003-2060-4840.

Сыркашев Владимир Анатольевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: v.syrkashev@mail.ru. SPIN-код: 8297-9139. Researcher ID (WOS): S-6110-2016. ORCID: 0000-0002-9866-4854.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Anastasiya I. Ryabova, MD, Junior Researcher Assistant, Head and Neck Cancer Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: ranigor@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7171-8728. Researcher ID (WOS): D-1138-2012. Author ID: 57190937361.

Valery A. Novikov, MD, DSc, Leading Researcher, Head and Neck Cancer Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: novikov@oncology.tomsk.ru. ORCID: 0000-0003-0364-0831. Researcher ID: D-9057-2012. Author ID (Scopus): 7402005343.

Olga V. Gribova, MD, PhD, Researcher, Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: gribova79@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1696-427X. Researcher ID (WOS): D-7796-2012. Author ID: 55917908000.

Zhanna A. Startseva, MD, DSc, Head of the Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-4345-7719. Researcher ID: E-1286-2012. Author ID (Scopus): 6506368484.

Evgeny G. Grigoriev, MD, PhD, Senior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: adresprostoy@gmail.com. Researcher ID (WOS): C-8959-2012. ORCID: 0000-0003-3187-3659.

Svetlana A. Glushchenko, MD, PhD, Pathologist, Department of Pathomorphology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: GlushchnkoSA0204@mail.ru. Researcher ID (WOS): D-2336-2012.

Anastasiya A. Ponomaryova, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: anastasia-ponomaryova@rambler.ru. Author ID: 37116096000. Researcher ID (WOS): D-8734-2012. ORCID: 0000-0003-2060-4840.

Vladimir A. Sirkashev, MD, PhD, Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: v.syrkashev@mail.ru. Researcher ID (WOS): S-6110-2016. ORCID: 0000-0002-9866-4854.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Афонин Г.В., Рагулин Ю.А., Гулидов И.А., Бекетов Е.Е., Каприн А.Д. Эффективность адъювантной лучевой терапии в режиме гипофракционирования у больных операбельным раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 37–44. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-37-44.

For citation: Afonin G.V., Ragulin Y.A., Gulidov I.A., Beketov E.E., Kaprin A.D. Efficacy of hypofractionated adjuvant radiation therapy in patients with operable breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 37–44. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-37-44.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЪЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.В. Афонин¹, Ю.А. Рагулин¹, И.А. Гулидов¹, Е.Е. Бекетов¹, А.Д. Каприн²

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Россия¹
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Жукова, 10. E-mail: Dr.G.Afonin@mail.ru¹

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Россия²
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4. E-mail: contact@nmicr.ru²

Аннотация

Оценка различных режимов фракционирования послеоперационной лучевой терапии в составе комбинированного лечения рака молочной железы (РМЖ) является актуальной проблемой. Углубленное изучение вопроса позволит сформировать уточненные показания к использованию определенного режима лучевой терапии. **Цель исследования** – оценка эффективности и безопасности методики гипофракционирования послеоперационной лучевой терапии РОД 2,7 Гр до СОД 40,5 Гр за 15 фракций в сравнении со стандартным режимом фракционирования. **Материал и методы.** В исследование включена 321 пациентка с диагнозом рак молочной железы I–IIIА стадии, получавшая лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России с 2013 по 2017 г. В первой группе послеоперационная лучевая терапия проводилась в режиме гипофракционирования с РОД 2,7 Гр до СОД 40,5 Гр за 15 фракций (n=223), вторую группу составили больные, получившие лечение в стандартном режиме РОД 2 Гр до СОД 50 Гр за 25 фракций (n=98). Обе группы сопоставимы по стадии заболевания, молекулярно-биологическому подтипу опухоли. Проведен статистический анализ основных характеристик изучаемых режимов. **Результаты.** При анализе не выявлено значимых различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости в исследуемых группах. Частота ранних лучевых осложнений I и II степени в исследуемой и контрольной группах оказалась сопоставима, 79 и 84 % соответственно. Поздние лучевые повреждения I и II степени развивались реже (p<0,01) у больных, получивших лучевую терапию в режиме гипофракционирования (23 %), чем в контрольной группе (43 %). Тяжелые постлучевые повреждения нормальных тканей не наблюдались. Объем хирургического лечения не повлиял на отдаленные результаты лечения. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о преимуществе методики гипофракционирования по показателям поздней лучевой токсичности, при одинаковых показателях выживаемости. Также исследуемый режим удобен для самих пациентов и превосходит по экономической рентабельности. Необходимо дальнейшее исследование ускоренных режимов фракционирования послеоперационной лучевой терапии РМЖ, которое позволит оптимизировать результаты лечения одной из ведущих онкопатологий.

Ключевые слова: лучевая терапия, гипофракционирование, рак молочной железы, адъювантное лечение.

EFFICACY OF HYPOFRACTIONATED ADJUVANT RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH OPERABLE BREAST CANCER

G.V. Afonin¹, Y.A. Ragulin¹, I.A. Gulidov¹, E.E. Beketov¹, A.D. Kaprin²

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia¹

10, Zhukov Street, 249031-Obninsk, Russia. E-mail: Dr.g.Afonin@mail.ru¹

National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia²

4, Korolev Street, 249036-Obninsk, Russia. E-mail: contact@nmicr.ru²

Abstract

The purpose of the study was to evaluate the efficacy and safety of hypofractionated postoperative radiation therapy (2.7 Gy per fraction in 15 fractions to a total dose of 40.5 Gy) in comparison with the standard fractionation regimen. **Material and methods.** The study included 321 patients diagnosed with stage I–IIIA breast cancer treated in the A. Tsyb Medical Radiological Research Center from 2013 to 2017. The patients were divided into two groups. Group I patients received hypofractionated postoperative radiotherapy at a total dose of 40.5 Gy in 15 fractions with Gy 2.7 Gy/fraction (n=223). Group II patients received conventional radiotherapy at a total dose of 50 Gy in 25 fractions with 2 Gy/fraction (n=98). Both groups were comparable in terms of the stage of the disease and molecular subtype of the tumor. The statistical analysis of the main characteristics of the studied regimens was carried out. **Results.** The analysis revealed no significant differences in the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) between two groups. The frequency of acute radiation-induced complications (grade 1 and 2) in Groups I and II were 79 % and 84 %, respectively. Late radiation-induced side effects were observed less frequently in patients treated with hypofractionated postoperative radiotherapy than in the control group patients (23 % versus 43 %, p<0.01). Severe post-radiation damage to normal tissues was not found. The extent of surgery did not affect the long-term treatment outcomes. **Conclusion.** Comparison of hypofractionated radiotherapy with conventional radiotherapy in breast cancer patients demonstrated the superiority of hypofractionated radiotherapy regimen in terms of late toxicity and economic profitability. Further studies of accelerated fractionated postoperative radiotherapy are required to improve the treatment outcomes in breast cancer patients.

Key words: radiation therapy, hypofractionation, breast cancer, adjuvant treatment.

На протяжении длительного времени рак молочной железы (РМЖ) остается одним из ведущих заболеваний в структуре онкопатологии. По статистическим данным, в России на конец 2017 г. 669 636 больных находилось на учете в онкологических учреждениях с данным заболеванием. За последний год в нашей стране зарегистрировано 70 293 новых случая заболевания РМЖ. Индекс накопления контингента больных РМЖ растёт с каждым годом и, по последним данным, равен 10,3. У большинства (64,5 %) пациенток с диагнозом рак молочной железы используется комбинированный или комплексный метод лечения [1].

Лучевая терапия, наряду с хирургией и системной лекарственной терапией, является неотъемлемым компонентом лечения операбельного РМЖ. По данным крупных международных исследований, послеоперационная лучевая терапия уменьшает вероятность локального рецидива как после органосохраняющих операций, так и после мастэктомий [2–5]. Учитывая высокую распространенность данного заболевания, необходима разработка новых методик лечения с целью повышения качества помощи больным.

Современные подходы к проведению послеоперационной лучевой терапии РМЖ основаны на более широком использовании методик гиподифракционирования, которые характеризуются уменьшением срока проводимого лучевого лечения за счет увеличения дневных разовых очаговых доз облучения. При подробном изучении методик гиподифракционирования в сравнении с традиционным режимом исследователями были показаны сопоставимые результаты общей и безрецидивной выживаемости [6–8]. Также режим гиподифракционирования не уступает конвенциональному режиму облучения по безопасности, качеству жизни и косметическим результатам при различных объёмах хирургического лечения, а, по данным некоторых исследований, является методом выбора [9–10]. В последних рекомендациях NCCN отдается предпочтение применению режимов гиподифракционирования. Дополнительное облучение ложа опухоли в дозе от 10 до 16 Гр за 4–8 фракций рекомендуется в группах высокого риска. Облучение грудной стенки реализуется в конвенциональном режиме [11]. Однако китайскими авторами в 2017 г. были представлены результаты рандомизированного

исследования по изучению ускоренного режима в СОД 43,5 Гр за 15 фракций в сравнении со стандартным фракционированием у пациенток высокой группы риска, преимущественно с III стадией заболевания, получивших хирургическое лечение в объёме РМЭ. Лучевая терапия проводилась на грудную стенку и надключичную область с использованием 2D планирования. Полученные результаты пятилетнего наблюдения не показали различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости. Также исследуемые группы оказались сопоставимы по количеству ранних и поздних лучевых осложнений. Лишь ранняя токсичность III степени оказалась менее выражена в исследуемой группе [12]. В свою очередь, европейские коллеги рекомендуют ускоренные режимы облучения лишь у пациенток старше 50 лет без поражения лимфоузлов. Использование гиподифракционирования у пациенток, перенесших мастэктомию, и проведение облучения регионарных лимфоколлекторов остаются под вопросом [13].

Таким образом, в настоящее время нет однозначной позиции в данной проблеме. Показания к проведению послеоперационной лучевой терапии в режиме гиподифракционирования различаются в зависимости от стадии заболевания, возраста пациенток, объёма хирургического лечения и полей облучения.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности методики гиподифракционирования послеоперационной лучевой терапии РОД 2,7 Гр до СОД 40,5 Гр за 15 фракций в сравнении со стандартным режимом фракционирования.

Материал и методы

Материалом исследования послужила медицинская документация 321 больной раком молочной железы I–IIA стадии, которые получали лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России с 2013 по 2017 г. Из них в составе комбинированного и комплексного лечения послеоперационный курс лучевой терапии в режиме гиподифракционирования до СОД 40,5 Гр в РОД 2,7 Гр облучения получили 223 пациентки. Лучевая терапия в контрольной группе проводилась в конвенциональном режиме: РОД 2 Гр до

СОД 50 Гр в 25 фракций (n=98). Лечение в обеих группах проводилось 5 раз в неделю. Общая продолжительность лучевой терапии в исследуемой группе составила 15 рабочих дней, в контрольной группе на 10 рабочих дней больше.

Распространённость опухолевого процесса оценивали по данным осмотра, пальпации, маммографии, ультразвукового исследования. Во всех случаях диагноз подтвержден морфологически, проведено иммуногистохимическое исследование и определен молекулярный подтип опухоли. В обеих исследуемых группах преобладал люминальный тип А опухоли (табл. 1).

Для исключения отдалённых метастазов всем больным проводилась рентгенография органов грудной клетки, остеосцинтиграфия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, органов малого таза. По показаниям выполнялись ПЭТ/КТ, МРТ, СКТ. Опухолевый процесс стадировали по международной классификации TNM (7-е издание, 2010). В исследование включались больные, получившие как органосохраняющее лечение (радикальные резекции, онкопластические резекции, подкожные мастэктомии с применением эспандеров и имплантов), так и перенесшие радикальную мастэктомию с сохранением малой и большой грудной мышц. Соотношение органосохраняющих операций и РМЭ: исследуемая группа – 70/30 %, контрольная группа – 49/51 %. Системная терапия проводилась согласно отечественным и международным рекомендациям с учетом молекулярного типа опухоли, возраста пациентки и стадии заболевания.

При проведении лучевой терапии использовались линейные ускорители электронов Philips SL-75 и SL-20. Стандартная подготовка включала в себя КТ-топометрию и дозиметрическое 2D-планирование лучевой терапии в системе «ROCS» для линейных ускорителей с энергией фотонов 6 МэВ. Лучевое воздействие на зоны регионарного метастазирования проводили в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями.

Оценка острых лучевых реакций выполнялась в соответствии с критериями CTCAE v.4.03 [14]. Поздние лучевые повреждения ранжировались по шкале LENT SOMA [15].

Таблица 1

Распределение РМЖ по молекулярному типу в группах

Режим лучевой терапии	Молекулярный тип РМЖ					Всего
	Люминальный А	Люминальный В Her2-	Her2+	Her2+	Трижды- негативный	
РОД 2 Гр, СОД 50 Гр	51 (52 %)	18 (18,4 %)	23 (23,5 %)	2 (2 %)	4 (4,1 %)	98
РОД 2,7 Гр, СОД 40,5 Гр	103 (46,2 %)	52 (23,3 %)	26 (11,7 %)	9 (4 %)	33 (14,8 %)	223
Итого	154 (48 %)	70 (21,8 %)	49 (15,3 %)	11 (3,4 %)	37 (11,5 %)	321

Таблица 2

Распределение больных РМЖ по стадии заболевания в группах

Режим лучевой терапии	Стадия заболевания				Всего
	IA	IIA	IIB	IIIA	
РОД 2 Гр, СОД 50 Гр	19 (19,4 %)	22 (22,4 %)	37 (37,8 %)	20 (20,4 %)	98
РОД 2,7 Гр, СОД 40,5 Гр	68 (30,5 %)	63 (28,2 %)	41 (18,4 %)	51 (22,9 %)	223
Итого	87 (27,1 %)	85 (26,5 %)	78 (24,3 %)	71 (22,1 %)	321

Статистическая обработка проводилась при помощи общепринятых статистических методик. Накопление, хранение и обработку информации проводили на персональном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel. Выживаемость больных оценивали методом Каплана – Майера. Сравнение кривых выживаемости проводили с помощью лог-рангового критерия (log-rank test). Оценка ранних и поздних лучевых реакций проводилась при помощи непараметрического критерия U Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку проводили в программе SPSS версии 22.

Результаты

Проведен анализ данных по общей и безрецидивной выживаемости с учетом стадии заболевания, распределение больных по стадиям представлено в табл. 2. Отмечено отсутствие различий по общей выживаемости в исследуемых группах. В случае безрецидивной выживаемости пациентки с IIIA стадией заболевания показали худший прогноз заболевания по сравнению с другими стадиями. Применение логрангового критерия указывает на наличие статистически значимого различия между II и III стадиями ($p < 0,05$). При этом показатели больных РМЖ I и II стадий достоверно не отличались ($p = 0,17$) (рис. 1).

Проведенный анализ продемонстрировал равнозначную эффективность методик по показателям выживаемости, поскольку фракционирование ЛТ не оказало достоверного влияния на исход лечения как в отношении общей ($p = 0,11$), так и безрецидивной ($p = 0,17$) выживаемости (рис. 2, 3).

Также проведено сравнение общей и безрецидивной выживаемости пациентов с различным молекулярно-биологическим подтипом опухоли. Согласно данным логрангового критерия, для пациентов с тройным негативным подтипом опухоли в обеих группах была характерна более низкая общая ($p < 0,05$) и безрецидивная ($p < 0,01$) выживаемость, чем в случае других подтипов новообразований (рис. 4, 5).

При оценке хирургического этапа в лечении данного контингента больных отмечено, что вид проведенной операции (РМЭ или органосохраняющее лечение) не оказывал влияния на исход

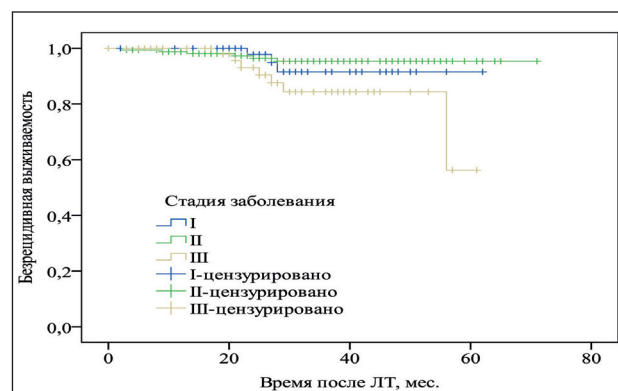


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость в зависимости от стадии заболевания

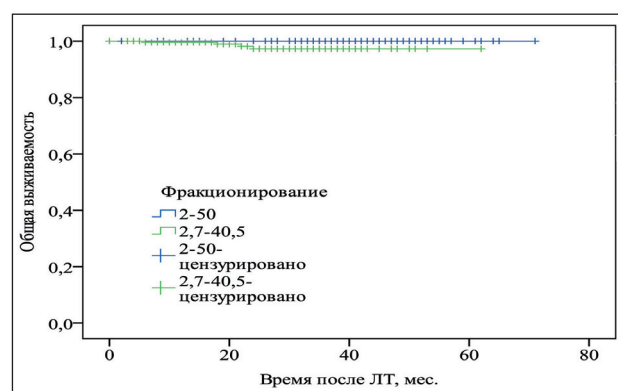


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от режима фракционирования

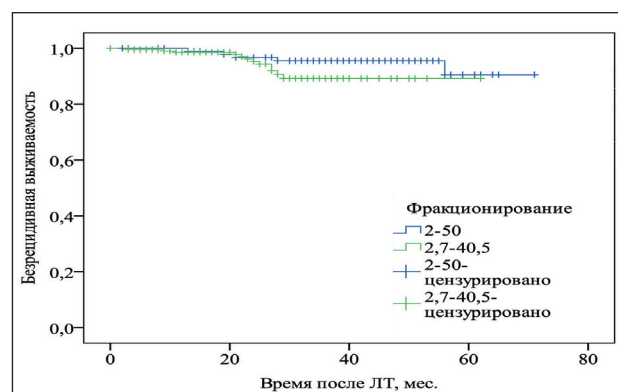


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в зависимости от режима фракционирования

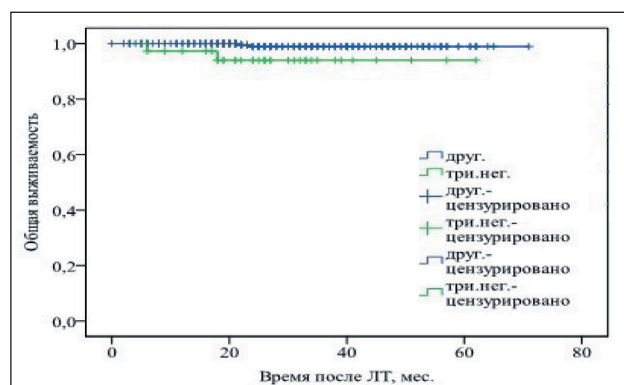


Рис. 4. Общая выживаемость в зависимости от молекулярного типа опухоли

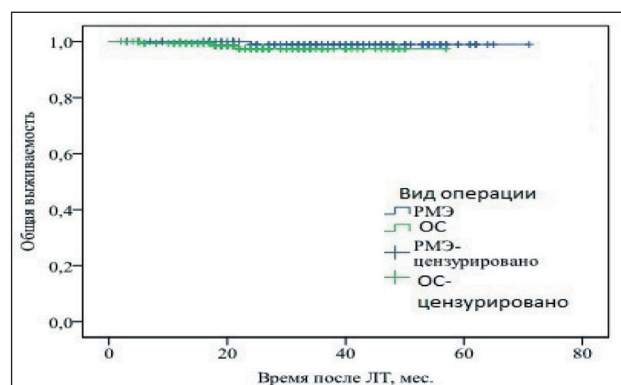


Рис. 6. Общая выживаемость в зависимости от вида проведенной операции

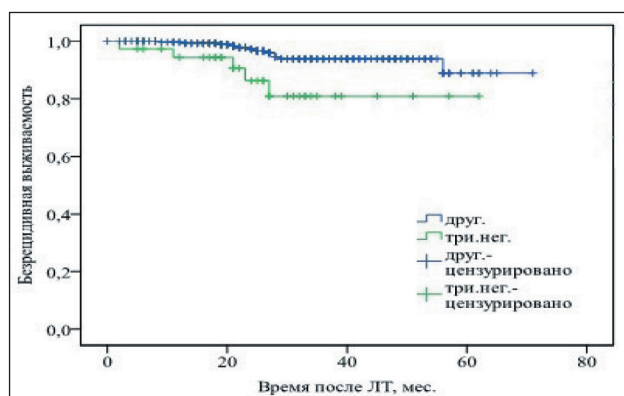


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость в зависимости от молекулярного типа опухоли

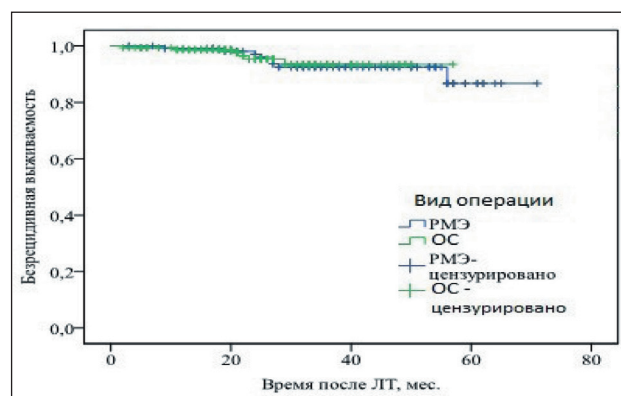


Рис. 7. Безрецидивная выживаемость в зависимости от вида проведенной операции

лечения. Этот вывод подтверждается применением логрангового критерия к кривым общей ($p=0,34$) и безрецидивной ($p=0,89$) выживаемости (рис. 6, 7).

Проведена оценка ранних и поздних лучевых осложнений. В обеих исследуемых группах наиболее часто проявляемой ранней лучевой токсичностью являлся радиоэпидермит I степени. Поздние лучевые повреждения преимущественно представлены фиброзом подкожной клетчатки и отдельными случаями телеангиоэктазий. Анализ ранних и поздних лучевых осложнений, проводимый с помощью непараметрического критерия У Манна – Уитни, показывает статистически значимое снижение поздних лучевых повреждений в группе гипофракционирования с РОД 2,7 Гр и СОД 40,5 Гр. по сравнению с конвенциональным режимом (табл. 3). Проведенный анализ показал,

что применение режима фракционирования с более высокой разовой дозой облучения и меньшей суммарной очаговой дозой позволяет достоверно снизить частоту поздних лучевых реакций при одинаковом уровне общей и безрецидивной выживаемости пациентов.

Обсуждение

Таким образом, проведенное исследование по изучению послеоперационной лучевой терапии в режиме гипофракционирования в сравнении с конвенциональным режимом демонстрирует сопоставимые результаты по основным онкологическим показателям. Режим гипофракционирования лучевой терапии ассоциирован с более низким уровнем поздних лучевых осложнений при равном количестве острых лучевых реакций. Полученные

Таблица 3

Частота ранних и поздних лучевых осложнений

Фракционирование	Частота осложнений			Критерий U Манна – Уитни
	I степень	II степень	III степень	
Ранние лучевые реакции				
Конвенциональное	82 %	2 %	0 %	p=0,22
Гипофракционирование	79 %	0 %	0 %	
Поздние лучевые повреждения				
Конвенциональное	39 %	4 %	0 %	p<0,01
Гипофракционирование	17 %	6 %	2 %	

данные не противоречат результатам крупных рандомизированных международных исследований. В нашем исследовании лучевая терапия в режиме гипофракционирования применялась у пациенток с различным объемом хирургического лечения. Учитывая полученные результаты, методика применима вне зависимости от проведенного хирургического лечения. За счет сокращения сроков проводимого лечения ускоренные режимы лучевой терапии являются более удобными для самих пациентов и предпочтительными в экономическом плане [16–18].

Рак молочной железы имеет относительно низкое значение отношения α/β ($\alpha/\beta=2,88$ (0,75–5,01) Гр), сопоставимое с нормальной тканью молочной железы, и является чувствительным к величине РОД [19]. Поэтому проведение лучевой терапии укрупненными фракциями с меньшей СОД не должно сопровождаться увеличением количества поздних лучевых повреждений относительно стандартного режима фракционирования при сопоставимых показателях локального контроля.

Опыт зарубежных коллег демонстрирует разнонаправленные результаты в отношении поздней лучевой токсичности. Отдельные крупные рандомизированные исследования показывают сопоставимые результаты относительно локального контроля и поздних лучевых повреждений, при достоверном снижении острой лучевой токсичности [10]. Но существуют работы, показавшие преимущество использования методики гипоф-

ракционирования в отношении поздних лучевых повреждений и качества жизни [20, 21].

Подбор оптимальной величины и количества фракций является сложной задачей. Углубленное изучение проблемы позволит определить оптимальный режим фракционирования, выделить наиболее подходящую группу пациенток для применения ускоренного режима.

Заключение

Режим гипофракционирования послеоперационной лучевой терапии в РОД 2,7 Гр до СОД 40,5 Гр у больных РМЖ I–IIA стадий показал сопоставимые результаты общей и безрецидивной выживаемости в сравнении с конвенциональным режимом. Частота поздних лучевых осложнений оказалась ниже в группе пациенток, получивших ускоренный режим фракционирования лучевой терапии. Худший результат по безрецидивной выживаемости был отмечен в группе тройного негативного РМЖ. Объем операции не повлиял на отдаленные результаты лечения. Необходимо дальнейшее углубленное изучение режимов гипофракционирования для формирования уточненных показаний к проведению ДЛТ в данном режиме.

Данная работа выполнена на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, на протяжении многих лет успешно сочетающего в своей работе экспериментальные исследования и их клиническое применение [22].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 21, 30, 31, 155, 157. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of oncological care for the population of Russia in 2017. Moscow, 2018. 21, 30, 31, 155, 157. (in Russian)].
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S., McGale P., Correa C., Taylor C., Arriagada R., Clarke M., Cutter D., Davies C., Ewertz M., Godwin J., Gray R., Pierce L., Whelan T., Wang Y., Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12; 378 (9804): 1707–16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
3. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P., Taylor C., Correa C., Cutter D., Duane F., Ewertz M., Gray R., Mannu G., Peto R., Whelan T., Wang Y., Wang Z., Darby S. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014 Jun 21; 383 (9935): 2127–35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8.
4. Blamey R.W., Bates T., Chetty U., Duffy S.W., Ellis I.O., George D., Mallon E., Mitchell M.J., Monypenny I., Morgan D.A., Macmillan R.D., Patnick J., Pinder S.E. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer*. 2013 Jul; 49 (10): 2294–302. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.031.
5. Kunkler I.H., Williams L.J., Jack W.J., Cameron D.A., Dixon J.M.; PRIME II investigators. PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Mar; 16 (3): 266–73. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71221-5.
6. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N., Julian J.A., MacKenzie R., Parpia S., Shelley W., Grimard L., Bowen J., Lukka H., Perera F., Fyles A., Schneider K., Gulavita S., Freeman C. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11; 362 (6): 513–20. doi: 10.1056/NEJMoa0906260.

7. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A., Agrawal R.K., Barrett J., Barrett-Lee P.J., Dobbs H.J., Hopwood P., Lawton P.A., Magee B.J., Mills J., Simmons S., Sydenham M.A., Venables K., Bliss J.M., Yarnold J.R.; START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013 Oct; 14 (11): 1086–1094. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70386-3.
8. Owen J.R., Ashton A., Bliss J.M., Homewood J., Harper C., Hanson J., Haviland J., Bentzen S.M., Yarnold J.R. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2006 Jun; 7 (6): 467–71. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70699-4.
9. Hickey B.E., James M.L., Lehman M., Hider P.N., Jeffery M., Francis D.P., See A.M. Fraction size in radiation therapy for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 18; 7: CD003860. doi: 10.1002/14651858.CD003860.pub4.
10. Shaitelman S.F., Schlemmer P.J., Arzu I., Ballo M., Bloom E.S., Buchholz D., Chronowski G.M., Dvorak T., Grade E., Hoffman K.E., Kelly P., Ludwig M., Perkins G.H., Reed V., Shah S., Stauder M.C., Strom E.A., Tereffe W., Woodward W.A., Ensor J., Baumann D., Thompson A.M., Amaya D., Davis T., Guerra W., Hamblin L., Hortobagyi G., Hunt K.K., Buchholz T.A., Smith B.D. Acute and Short-term Toxic Effects of Conventionally Fractionated vs Hypofractionated Whole-Breast Irradiation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2015 Oct; 1 (7): 931–41. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2666.
11. NCCN Guidelines Version 1.2018 03/20/17. 45.
12. Sun G.Y., Wang S.L., Song Y.W., Jin J., Wang W.H., Liu Y.P., Ren H., Fang H., Yu Z.H., Liu X.F., Li Y.X. Hypofractionated Radiation Therapy After Mastectomy for the Treatment of High-Risk Breast Cancer: 5-Year Follow-Up Result of a Randomized Trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 1 October 2017; 99 (2): S3S4. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.024.
13. Curigiano G., Burstein H.J., P Winer E., Gnani M., Dubsky P., Loibl S., Colleoni M., Regan M.M., Piccart-Gebhart M., Senn H.J., Thürlimann B.; St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017, André F., Baselga J., Bergh J.,

- Bonnefoi H., Y Brucker S., Cardoso F., Carey L., Ciruelos E., Cuzick J., Denkert C., Di Leo A., Ejlersen B., Francis P., Galimberti V., Garber J., Gulluoglu B., Goodwin P., Harbeck N., Hayes D.F., Huang C.S., Huober J., Hussein K., Jassem J., Jiang Z., Karlsson P., Morrow M., Orecchia R., Osborne K.C., Pagani O., Partridge A.H., Pritchard K., Ro J., Rutgers E.J.T., Sedlmayer F., Semiglazov V., Shao Z., Smith I., Toi M., Tutt A., Viale G., Watanabe T., Whelan T.J., Xu B. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017 Aug 1; 28 (8): 1700–1712. doi: 10.1093/annonc/mdx308.
14. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.03. U.S. Department of Health and Human Services. Nation Institute of Health, Nation Cancer Institute. 2010; 179187.
15. LENT SOMA scales for all anatomic sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar 30; 31 (5): 1049–91.
16. Афонин Г.В., Рагулин Ю.А., Авксентьева М.В., Гулидов И.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Экономические аспекты послеоперационной лучевой терапии в режиме гиподифракционирования у больных раком молочной железы. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (2): 3–8. [Afonin G.V., Ragulin Yu.A., Avksentyeva M.V., Gulidov I.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Economic evaluation of postoperative hypofractionated radiation therapy in patients with breast cancer. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics.* 2018; 11 (2): 3–8. (in Russian)]. doi: 10.17749/2070-4909.2018.11.2.003-008.
17. Mortimer J.W., McLachlan C.S., Hansen C.J., Assareh H., Last A., McKay M.J., Shakespeare T.P. Use of hypofractionated post-mastectomy radiotherapy reduces health costs by over \$2000 per patient: An Australian perspective. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2016 Feb; 60 (1): 146–53. doi: 10.1111/1754-9485.12405.
18. Rudat V., Nour A., Hammoud M., Abou Ghaida S. Better compliance with hypofractionation vs. conventional fractionation in adjuvant breast cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2017 May; 193 (5): 375–384. doi: 10.1007/s00066-017-1115-z.
19. Qi X.S., White J., Li X.A. Is α/β for breast cancer really low? *Radiother Oncol.* 2011 Aug; 100 (2): 282–8. doi: 10.1016/j.radonc.2011.01.010.
20. Hickey B.E., James M.L., Lehman M., Hider P.N., Jeffery M., Francis D.P., See A.M. Fraction size in radiation therapy for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 18; 7: CD003860. doi: 10.1002/14651858.CD003860.pub4.
21. Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С., Косымбаева Е.О., Жаббагина А.С., Назарова А.Р. Анализ ранних и отдаленных результатов гиподифракционированной лучевой терапии и внедрение данного метода в программу комплексного лечения рака молочной железы. Наука и здравоохранение. 2017; 6: 53–66. [Adylkhanov T.A., Baisalbaeva A.S., Kosymbayeva E.O., Zhabagina A.S., Nazarova A.R. The analysis of the early and long-term results of the hypofractionated radiation therapy and implementation of this method in the complex treatment program of breast cancer. *Science & Healthcare.* 2017; 6: 53–66. (in Russian)].
22. 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. [Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanko Yu.S. The synthesis of fundamental and applied research is the basis for ensuring a high level of scientific results and their implementation in medical practice. *Radiation and risk.* 2017; 26 (2): 26–40. (in Russian)].

Поступила/Received 19.07.18
Принята в печать/Accepted 2.09.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Афонин Григорий Владиславович, аспирант, врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: Dr.G.Afonin@mail.ru. SPIN-код: 9039-6110. Author ID (РИНЦ): 896307. ORCID: 0000-0002-7128-2397. Researcher ID (WOS): O-3150-2017.

Рагулин Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: yuri.ragulin@mail.ru. SPIN-код: 6453-6594. Author ID (РИНЦ): 696041. ORCID: 0000-0001-5352-9248. Researcher ID (WOS): L-5417-2016.

Гулидов Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом лучевой терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2492-5581. Author ID (РИНЦ): 597359. ORCID: 0000-0002-2759-297X. Researcher ID (WOS): P-6870-2018.

Бекетов Евгений Евгеньевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией научно-методического развития радиологических технологий МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: beketov.ee@yandex.ru. SPIN-код: 9255-1920. Author ID (РИНЦ): 670799. ORCID: 0000-0002-2485-6482. Researcher ID (WOS): A-6717-2015.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. Author ID (РИНЦ): 96775. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Grigory V. Afonin, MD, Oncologist, Department of Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Diseases, 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: Dr.G.Afonin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7128-2397. Researcher ID (WOS): O-3150-2017.

Yuriy A. Ragulin, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Diseases, 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: yuri.ragulin@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5352-9248. Researcher ID (WOS): O-3150-2017.

Igor A. Gulidov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Radiation Therapy, 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). ORCID: 0000-0002-2759-297X. Researcher ID (WOS): P-6870-2018.

Evgeny E. Beketov, PhD, Head of the Laboratory of Scientific and Methodological Development of Radiological Technologies, 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: beketov.ee@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2485-6482. Researcher ID (WOS): A-6717-2015.

Andrey D. Kaprin, MD, PhD, Professor, General Director of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Очиров М.О., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г., Чернышова А.Л., Виллерт А.Б., Молчанов С.В., Чуруксаева О.Н., Кишкина А.Ю. Первый опыт клинического применения лапароскопического гамма-зонда для интраоперационной визуализации «сторожевых» лимфатических узлов при гинекологическом раке. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 45–51. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-45-51.

For citation: Ochirov M.O., Kolomiets L.A., Chernov V.I., Sinilkin I.G., Chernyshova A.L., Villert A.B., Molchanov S.V., Churuksaeva O.N., Kishkina A.Yu. The first experience of using laparoscopic gamma probe for intraoperative visualization of sentinel lymph nodes in gynecological cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 45–51. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-45-51.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО ГАММА-ЗОНДА ДЛЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ «СТОРОЖЕВЫХ» ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОМ РАКЕ

М.О. Очиров¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, В.И. Чернов^{1,3}, И.Г. Синилкин^{1,3},
А.Л. Чернышова¹, А.Б. Виллерт¹, С.В. Молчанов¹, О.Н. Чуруксаева¹,
А.Ю. Кишкина¹

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

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

ФГБУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Томск, Россия²

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: KolomietsLA@oncology.tomsk.ru²

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,
г. Томск, Россия³

Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30. E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru³

Аннотация

В настоящее время визуализация «сторожевых» лимфоузлов (СЛУ) относится к числу базовых методов диагностики регионарных лимфоузлов. Наиболее распространенным способом определения СЛУ является изотоп-ассоциированный метод с использованием лимфотропного коллоида. **Материал и методы.** Диагностика лимфатических узлов осуществлялась при помощи стационарного гамма-томографа, а их интраоперационный поиск проводился при помощи портативного гамма-сканера, что позволяет контролировать место расположения СЛУ. **Результаты.** Представлен первый российский опыт клинического применения лапароскопического гамма-зонда для интраоперационной визуализации «сторожевых» лимфатических узлов при гинекологическом раке. Применение этого способа для интраоперационной визуализации «сторожевых» лимфатических узлов у больных раком шейки матки молодого возраста при органосохраняющем лечении и у больных раком эндометрия I стадии вне зависимости от риска лимфогенного метастазирования и выраженной сопутствующей патологии позволяет провести оперативное лечение в радикальном объеме с персонализацией объема лимфодиссекции за счет полноценного хирургического стадирования, особенно у пациенток с низким и промежуточным риском лимфогенного метастазирования.

Ключевые слова: рак эндометрия, рак шейки матки, «сторожевые» лимфатические узлы, радиофармпрепарат, лапароскопический гамма-зонд.

THE FIRST EXPERIENCE OF USING LAPAROSCOPIC GAMMA PROBE FOR INTRAOPERATIVE VISUALIZATION OF SENTINEL LYMPH NODES IN GYNECOLOGICAL CANCER

M.O. Ochirov¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, V.I. Chernov^{1,3}, I.G. Sinilkin^{1,3},
A.L. Chernyshova¹, A.B. Villert¹, S.V. Molchanov¹, O.N. Churuxsaeva¹,
A.Yu. Kishkina¹

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

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: maksimmf@mail.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky Tract, 634050-Tomsk, Russia.

E-mail: KolomietsLA@oncology.tomsk.ru²

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia³

30, Lenin Avenue, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru³

Abstract

Visualization of sentinel lymph nodes (SLN) is now widely accepted for lymph node (LN) detection using a radioactive lymphotropic trace. Preoperative lymphoscintigraphy with intraoperative lymphatic mapping under gamma detecting probe guidance proved to be an easy and reliable method for SLN detection. **Material and methods.** In this article we present our experience in using laparoscopic gamma-probe for intraoperative visualization of sentinel lymph nodes in gynecological cancer. **Results.** Intraoperative visualization of sentinel lymph nodes in young cervical cancer patients and in patients with stage I endometrial cancer allowed us to perform radical surgery with personalization of the extent of lymph node dissection, especially for patients with low and intermediate risks of lymphogenic metastasis.

Key words: endometrial cancer, cervical cancer, sentinel lymph node, radioactive lymphotropic colloid, laparoscopic gamma-probe.

В настоящее время визуализация «сторожевых» лимфоузлов (СЛУ) относится к числу базовых методов диагностики регионарных лимфоузлов (ЛЛУ) и рекомендуется экспертами в качестве стандартного метода при определении степени лимфогенной распространенности процесса у больных раком молочной железы, входит в стандарты оказания медицинской помощи у больных раком вульвы и меланомы кожи [1]. Ведутся научные исследования о возможности применения концепции сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении других злокачественных новообразований.

Концепцию СЛУ впервые выдвинул и клинически обосновал R.M. Cabanas (1977). Согласно данной концепции, существует «лимфатический центр», так называемый сторожевой лимфатический узел, в который в первую очередь осуществляется отток лимфы из определённого участка ткани. Именно в этом узле реализуются первые метастазы опухоли. СЛУ является также фильтром для контрастных препаратов и поэтому отчётливо визуализируется на рентгенограммах при введении контрастных веществ непосредственно в лимфатические пути или ткани [2]. Далее концепцию развили D.L. Morton et al. (1991), разработав специальный лимфотропный краситель для визуализации СЛУ во время проведения хирургического вмеша-

тельства. Исследования показали, что наиболее эффективно применение красителя «Isosulfan blue due» («Lymphasurin 1 %»), способного проникать в лимфатические сосуды и лимфатические узлы, окрашивая последние в интенсивно синий цвет, определяемый во время хирургического вмешательства. Следующим шагом в развитии концепции СЛУ явились исследования J.C. Alex, D.N. Krag (1993), которые предложили использовать вместо специального лимфотропного красителя радиоактивный лимфотропный коллоид, способный проникать сквозь стенки лимфатических капилляров. Диагностика лимфатических узлов осуществлялась при помощи стационарного гамма-томографа, а их интраоперационный поиск проводился при помощи портативного гамма-сканера.

До сих пор нет рекомендованных стандартов определения сторожевых лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы. Применяются 3 основных метода визуализации «сторожевых» лимфатических узлов: контрастно-визуальный, изотоп-ассоциированный и сочетанный (краситель + изотоп) [3].

К контрастно-визуальным методам определения СЛУ относят метиленовый синий или синий краситель (Isosulfan blue due) и индоцианин зеленый

(ISG). Синий краситель является самым простым способом определения СЛУ, когда нет специализированного оборудования, однако характеризуется низким уровнем обнаружения СЛУ – до 60 % [4]. При использовании синего красителя происходит диффузное окрашивание опухоли, соединительной и жировой ткани, что затрудняет работу как хирурга, так и патоморфолога, также недостатком является неизбирательность его накопления, что снижает точность диагностики. Наиболее эффективным из лимфотропных красителей для визуализации сторожевых лимфатических узлов во время операции является «indocyanine green» (ICG), однако данный способ требует наличия специального оборудования, наряду с невозможностью оценить СЛУ на дооперационном этапе. Основным недостатком метода является то, что СЛУ окрашиваются через 30–60 мин после введения препарата, что требует высокой интенсивности работы операционной бригады [5, 6].

Наиболее распространенным способом определения СЛУ является изотоп-ассоциированный метод с использованием рентгеноконтрастного вещества радиоактивного лимфотропного коллоида, способного проникать сквозь стенки лимфатических капилляров. Диагностика лимфатических узлов осуществляется при помощи стационарного гамма-томографа, а их интраоперационный поиск – при помощи портативного гамма-сканера, что позволяет удостовериться в удалении СЛУ по накоплению радиофармпрепарата (РФП) [2, 7, 8].

В последнее время ведется активная разработка гибридных индикаторов, которые объединяют в себя контрастно-визуальный и рентген-контрастный способы обнаружения СЛУ (ICG-^{99m}Tc-nanocolloid). Однако данные препараты находятся в стадии разработки и не могут быть рекомендованы для широкого использования [9].

Несмотря на то, что при ряде локализаций биопсия сигнальных лимфоузлов относится к числу базовых методов [10], для рака эндометрия эффективность данной методики пока изучается, учитывая особенности данной группы пациентов, к которым относится пожилой возраст и высокий коморбидный фон. Также не решен вопрос о тактике ведения пациентов с позитивными «сторожевыми» лимфатическими узлами. Для рака шейки матки выявление сторожевых лимфатических узлов позволяет уточнить лимфогенную распространенность при начальных стадиях заболевания, когда есть возможность не выполнять широкую тазовую лимфаденэктомию, тем самым сократить количество осложнений после лимфодиссекции при проведении полноценного хирургического стадирования [11, 12].

Таким образом, актуальным является вопрос о возможности интраоперационного определения сторожевых лимфатических узлов при лапароскопических органосохраняющих операциях у

больных раком шейки матки и у больных раком эндометрия с выраженной сопутствующей патологией. Перспективной в этом плане является возможность использования лапароскопического гамма-сканера для детекции СЛУ.

Целью исследования явилось изучение возможности визуализации «сторожевых» лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы с использованием лапароскопического гамма-зонда при органосохраняющем лечении больных раком шейки матки и хирургическом лечении рака эндометрия у больных с выраженной сопутствующей патологией.

Материал и методы

В исследование вошли 26 больных раком шейки матки I стадии (T1a2NxM0 – T1bNxM0), находившихся в репродуктивном возрасте (средний возраст – $28,7 \pm 4,5$ года), получивших лечение в объеме лапароскопической радикальной трансабдоминальной трахелэктомии, и 36 больных раком эндометрия I стадии (средний возраст – $57 \pm 9,8$ года), получивших хирургическое лечение в объеме лапароскопической экстирпации матки с придатками с тазовой лимфаденэктомией в отделении онкогинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. Диагноз был верифицирован гистологически у всех пациентов на дооперационном этапе. Стадия заболевания определялась по системам FIGO и TNM 7-го пересмотра. На основании комплексного обследования всем пациенткам проводилась оценка физического статуса по классификации ASA: больные раком шейки матки относились к I классу по ASA, больные раком эндометрия относились к III классу по ASA, учитывая тяжёлые сопутствующие заболевания, такие как метаболический синдром с выраженным ожирением ($ИМТ \geq 40$), плохо контролируемая артериальная гипертензия, субкомпенсированный сахарный диабет.

Всем пациенткам выполнялось радионуклидное выявление сторожевых лимфатических узлов с использованием лимфотропного нанокolloида, меченного ^{99m}Tc. Исследование проводилось последовательно двумя способами: на дооперационном этапе методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) и интраоперационно с помощью портативного лапароскопического гамма-зонда RadPointer-gamma (Швейцария), путем измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах. Готовый радиофармпрепарат (РФП) вводился в шейку матки в четыре точки в равных долях. Для рака шейки матки РФП вводился подслизисто по периметру опухоли. Для рака эндометрия – в две точки на 3 и 9 часах условного циферблата, вводимая доза препарата в обоих случаях составляет 80 МБк. Регистрация распределения радиоактивного нанокolloида в тазовой области выполнялась в режиме ОЭКТ на гамма-камере с двумя фиксированными детекто-

рами «E.CAM180» (Siemens) спустя 18 ч после введения РФП. Исследование выполняли при настройке гамма-камеры на фотопик излучения ^{99m}Tc (140 кэВ) при ширине энергетического окна дифференциального дискриминатора – 15 %. Для исследования использовали высокоразрешающий параллельный коллиматор для низких энергий излучения. Изображение регистрировали в 16 проекциях в матрицу 64×64. Время экспозиции на одну проекцию составляло 30 с. Полученные данные подвергались обработке при помощи специализированной компьютерной системы E.Soft (Siemens) с получением трехмерного изображения (рис. 1).

Для интраоперационной детекции СЛУ при раке эндометрия впервые в РФ используется лапароскопический гамма-сканер «RadPointer» – система, состоящая из гамма-зонда для измерения локальных концентраций РФП и специального программного обеспечения. Сканер снабжен встроенным коллиматором, отображающим уровень радиоактивности в месте введения радиофармпрепарата и в проекции расположения сторожевых

лимфатических узлов, измеряемый в импульсах в секунду, в виде цифрового эквивалента с отображением полученных результатов на дисплее ноутбука. Интраоперационное определение СЛУ проводилось оперирующим хирургом, путем измерения уровня радиоактивности в забрюшинных лимфатических коллекторах, сторожевым считался лимфоузел с наибольшим уровнем гамма-излучения (рис. 2). После детекции сторожевой лимфатический узел выделялся из окружающей клетчатки, извлекался в специализированном контейнере через 10-мм троакар. Интраоперационно проводилось его цитологическое исследование. Лимфоузел разрезали острой бритвой на параллельные пластины размером 2 мм. С поверхности срезов делали мазки-отпечатки – по 6–10 на стекло. На один лимфоузел приходилось 4–6 стекол. Цитологические препараты окрашивали «Набором для быстрого окрашивания мазков крови Лейкодиф 200» в течение 15 сек. Препараты просматривались с помощью микроскопа Zeiss Axio Scope. A1 [13]. Удаленные сторожевые лимфатические узлы,

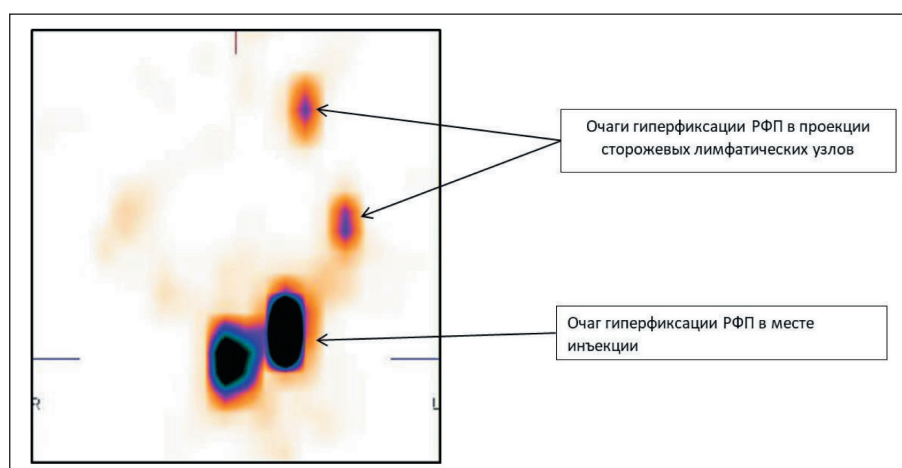


Рис. 1. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, через 18 ч после введения радиофармпрепарата (РФП). Аксиальный срез однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с использованием специализированной компьютерной системы E.Soft фирмы «Siemens» (Германия)

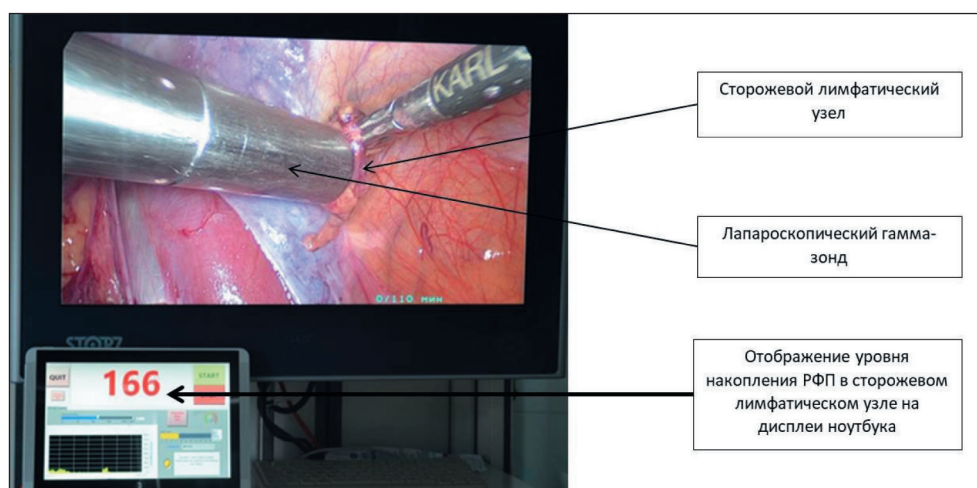


Рис. 2. Интраоперационная детекция сторожевых лимфатических узлов с использованием лапароскопического гамма-зонда

помимо экспресс-цитологии, были также исследованы при плановой гистологической проводке всех групп удаленных лимфатических узлов после тазовой лимфаденэктомии.

Результаты и обсуждение

Морфологически все опухоли тела матки были представлены эндометриоидной аденокарциномой (n=36), причем преобладали опухоли умеренной степени дифференцировки 61 % (n=22). У всех больных с заболеванием шейки матки диагноз был верифицирован как плоскоклеточный рак (n=26).

При анализе больных раком эндометрия по группам риска обращает на себя внимание преобладание среди них низкого и промежуточного риска – 50 и 39 % соответственно, то есть это пациентки, у которых целесообразность проведения лимфодиссекции является дискуссионной. Однако в нашей выборке у 1 пациентки, относящейся к группе низкого риска лимфогенного метастазирования, и у 2 больных в группе промежуточного риска было выявлено метастатическое поражение сторожевых лимфатических узлов.

Применение ОЭКТ малого таза и брюшной полости у больных раком шейки матки позволило определить сторожевые лимфатические узлы у 26 (100,0 %) пациенток, при интраоперационной детекции СЛУ выявлены во всех 26 случаях, а всего – 54 СЛУ. Наиболее типичными локализациями СЛУ при раке шейки матки были: наружные подвздошные лимфатические узлы – 28 (51,85 %), запирающие лимфатические узлы – 13 (24,0 %), внутренние подвздошные лимфатические узлы – 8 (14,8 %) и общие подвздошные лимфатические узлы – 5 (9,2 %).

Применение ОЭКТ малого таза и брюшной полости при раке эндометрия позволило определить сторожевые лимфатические узлы у 35 (97,2 %) больных и было выявлено 48 СЛУ. При этом двухстороннее накопление РФП при интраоперационной детекции было выявлено у 12 (33 %), одностороннее накопление – у 23 (63,8 %) больных, и у 1 пациентки СЛУ выявлены не были, однако у нее определялось макроскопическое метастати-

ческое поражение тазовых лимфатических узлов. Наиболее часто СЛУ располагались по ходу внутренних подвздошных сосудов – 17 (35,5 %), по ходу наружных подвздошных сосудов – 9 (18,7 %), по ходу общих подвздошных сосудов – 8 (16,6 %), единичные СЛУ располагались также в области запирающей ямки, бифуркации аорты и подвздошных артерий. Анатомическое расположение СЛУ при интраоперационной радиометрии показало полное соответствие с данными ОФЭКТ у всех 36 пациентов.

При гистологическом исследовании операционного материала у больных раком шейки матки не было выявлено метастатического поражения лимфатических узлов. У больных раком эндометрия при плановой гистологической проводке удаленных тканей в 3 (8,3 %) случаях было выявлено метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, у всех были выявлены метастазы в СЛУ. При этом экспресс-цитологическое исследование выявило метастатическое поражение СЛУ в 2 случаях, у одной пациентки имелся микрометастаз, который был подтвержден при плановом гистологическом исследовании.

Заключение

Таким образом, использование однофотонной эмиссионной компьютерной томографии на дооперационном этапе позволяет оптимизировать поиск сторожевых лимфатических узлов во время операции благодаря их дооперационной визуализации с определением локализации. Интраоперационная идентификация с использованием лапароскопического гамма-сканера, снабженного встроенным коллиматором для идентификации уровня накопления радиофармпрепарата, позволяет провести тщательное, последовательное и объективное исследование «сторожевых» лимфатических узлов при органосохраняющем лечении пациенток с раком шейки матки и у больных раком эндометрия с выраженной сопутствующей патологией, не увеличивая продолжительность оперативного вмешательства и количества осложнений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. NCCN guidelines. 2017 [Internet]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (cited 01.10.2018).
2. Чернов В.И., Синилкин И.Г., Ширяев С.В., Лишманова Ю.Б., Чернова В.И., Казначеева А.О., Усов В.Ю. Радионуклидное выявление сторожевых лимфатических узлов. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Томск, STT. 2010. 336. [Chernov V.I., Sinilkin I.G., Shirayev S.V., Lishmanova Yu.B., Chernova V.I., Kaznacheeva A.O., Usov V.Yu. Radionuclide detection of sentinel lymph nodes. National Radionuclide Diagnosis Manual. Tomsk, STT. 2010. 336. (in Russian)].
3. Colombo N., Preti E., Landoni F., Carinelli S., Colombo A., Marini C., Sessa C.; ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct; 24 Suppl 6: vi33–8. doi: 10.1093/annonc/mdt353.
4. Papadia A., Gasparri M.L., Buda A., Mueller M.D. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: comparison of fluorescence dye with traditional radiocolloid and blue. J Cancer Res Clin Oncol. 2017 Oct; 143 (10): 2039–2048. doi: 10.1007/s00432-017-2501-8.
5. Khoury-Collado F., St Clair C., Abu-Rustum N.R. Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer: An Update. Oncologist. 2016 Apr; 21 (4): 461–6. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0473.
6. Ehrisman J., Secord A.A., Berchuck A., Lee P.S., Di Santo N., Lopez-Acevedo M., Broadwater G., Valea F.A., Havrilesky L.J. Performance of sentinel lymph node biopsy in high-risk endometrial cancer. Gynecol Oncol Rep. 2016; 17: 69–71. doi:10.1016/j.gore.2016.04.002.
7. Трифанов Ю.Н., Гавриш Ю.Е., Ибрагимов З.Н., Гусейнов К.Д., Микая Н.А., Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В. Роль лапароскопии в лечении рака эндометрия у женщин старше 70 лет. Опухоли женской репродуктивной системы. 2018; 14 (1): 78–85. [Trifanov Yu.N., Gavrish Yu.E., Ibragimov Z.N., Guseinov K.D., Mikaya N.A., Ulrich E.A., Urmancheeva A.F., Berlev I.V. Role of laparoscopy in the treatment of endometrial cancer in women over 70 years of age. Tumors of female reproductive system 2018; 14 (1): 76–85. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-78-85.
8. Buda A., Elisei F., Arosio M., Dolci C., Signorelli M., Perego P., Giuliani D., Recalcatti D., Cattoretti G., Milani R., Messa C. Integration of hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomogra-

phy in the preoperative assessment of sentinel node in patients with cervical and endometrial cancer: our experience and literature review. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Jun; 22 (5): 830–5. doi: 10.1097/IGC.0b013e318253496f.

9. Collarino A., Vidal-Sicart S., Perotti G., Valdés Olmos R.A. The sentinel node approach in gynaecological malignancies. *Clin Transl Imag*. 2016; 4 (5): 411–420. doi: 10.1007/s40336-016-0187-6.

10. Giammarile F., Bozkurt M.F., Cibula D., Pahisa J., Oyen W.J., Paredes P., Olmos R.V., Sicart S.V. The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jul; 41 (7): 1463–77. doi: 10.1007/s00259-014-2732-8.

11. Nieweg O.E. The sentinel lymph node concept in oncology surgery. In: Mariani G., Manca G., Orsini P., Vidal-Sicart S., Valdés Olmos R. Atlas of lymphoscintigraphy and sentinel node mapping. Springer Science & Business Media, 2012. 87–93.

12. Берлев И.В., Ульрих Е.А., Сапаров А.Б., Некрасова Е.А., Микая Н.А., Урманчеева А.Ф., Цыпурдеева А.А. Лапароскопическая гистерэктомия при раке эндометрия у пациенток с ожирением. Журнал акушерства и женских болезней. 2014; 63 (6): 21–31. [Berlev I.V., Ulrich E.A., Saparov A.B., Nekrasova E.A., Mikaia N.A., Urmancheyeva A.F., Tsyurdeeva A.A. Laparoscopic hysterectomy endometrial cancer patients with obesity. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2014; 63 (6): 21–31. (in Russian)].

13. Petropoulou T., Kapoula A., Mastoraki A., Politi A., Spanidou-Karvouni E., Psychogios I., Vassiliou I., Arkadopoulos N. Imprint cytology versus frozen section analysis for intraoperative assessment of sentinel lymph node in breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017 May 5; 9: 325–330. doi: 10.2147/BCTT.S130987.

Поступила/Received 13.08.18
Принята в печать/Accepted 20.09.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Очиров Максим Олегович, аспирант отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Author ID (Scopus): 7004921120. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности, руководитель отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546. SPIN-код: 6301-3612.

Синилкин Иван Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Author ID (Scopus): 6506263379. Researcher ID (WOS): C-9282-2012. ORCID: 0000-0001-6351-6408. SPIN-код: 7254-3474.

Чернышова Алена Леонидовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Author ID (Scopus): 55220758100. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811. SPIN-код: 2522-7513.

Виллерт Алиса Борисовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1975-0042

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.

Чуруксаева Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4769-0636.

Кишкина Анастасия Юрьевна, аспирант отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Maxim O. Ochirov, MD, Postgraduate, Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Larisa A. Kolomiets, MD, DSc, Professor, Head of Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia) Author ID (Scopus): 7004921120. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Vladimir I. Chernov, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Science and Innovation, Head of Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546.

Ivan G. Sinilkin, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Radionuclide Diagnostics, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 6506263379. Researcher ID (WOS): C-9282-2012. ORCID: 0000-0001-6351-6408.

Alena L. Chernyshova, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 55220758100. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Alisa B. Villert, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Sergey V. Molchanov, MD, PhD, Researcher, MD, PhD, Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: SergeyMolchanov8080@gmail.com.

Olga N. Churuksaeva, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Anastasia Yu. Kishkina, MD, Postgraduate, Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-52-59

УДК: 616.24-006.6-076:575.113:577.213

Для цитирования: Шаманин В.А., Карпов И.В., Гервас П.А., Чердынцева Н.В., Симолина Е.И., Козлов В.В., Коваленко С.П. Мониторинг мутаций в гене *EGFR* в циркулирующей ДНК плазмы крови больных немелкоклеточным раком легкого. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 52–59. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-52-59.

For citation: Shamanin V.A., Karpov I.V., Gervas P.A., Cherdyntseva N.V., Simolina E.I., Kozlov V.V., Kovalenko S.P. Monitoring of *EGFR* mutations in the circulating tumor DNA from blood plasma of patients with non-small cell lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 52–59. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-52-59.

МОНИТОРИНГ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *EGFR* В ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ДНК ПЛАЗМЫ КРОВИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

**В.А. Шаманин^{1,2}, И.В. Карпов^{1,2}, П.А. Гервас³, Н.В. Чердынцева³, Е.И. Симолина³,
В.В. Козлов⁴, С.П. Коваленко^{1,2}**

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»,
г. Новосибирск, Россия¹

Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2. E-mail: vladimir.shamanin@gmail.com¹

ООО «БиоЛинк», г. Новосибирск, Россия²

Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2. E-mail: vladimir.shamanin@gmail.com²

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, г. Томск, Россия³

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: pgervas@yandex.ru³

Новосибирский областной клинический онкологический диспансер, г. Новосибирск, Россия⁴

Россия, 630108, г. Новосибирск, ул. Плеханова, 2. E-mail: vadimkozlov80@mail.ru⁴

Аннотация

Активирующие мутации гена *EGFR* связаны с чувствительностью немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) к ингибиторам тирозинкиназ (ИТК). Жидкостная биопсия с использованием циркулирующей внеклеточной опухолевой ДНК (цДНК) предлагается в случаях, когда опухолевая ткань недоступна, а также для мониторинга статуса гена *EGFR*. В данном исследовании мы опробовали новый метод на основе количественной ПЦР (кПЦР) для выявления мутаций гена *EGFR* в цДНК плазмы. Чувствительность метода составила 1 % мутантного аллеля *EGFR* L858R, L861Q, S768I и делеций экзона 19 и 5 % мутантного аллеля *EGFR* G719X или T790M. В плазме крови, взятой до операции, мутации были выявлены в 4 из 7 (57 %) случаев с мутацией гена *EGFR* в ткани опухоли. При этом в двух случаях мутации в цДНК полностью соответствовали мутациям, которые были обнаружены в ткани опухоли. В одном случае при наличии мутаций G719X и S768I в ткани опухоли только S768I была выявлена в цДНК. Еще в одном случае мутация T790M была выявлена в плазме дополнительно к мутации L858R, которая была в ткани опухоли. Мутации гена *EGFR* не были обнаружены в ДНК плазмы крови 12 здоровых доноров и 13 больных НМКРЛ, имевших ген *EGFR* дикого типа, что означает 100 % специфичность теста. Жидкостная биопсия выявила мутации *EGFR* в 8 из 16 случаев НМКРЛ, которые несли мутации гена *EGFR* и проходили курс терапии с использованием ИТК. В этой группе в 7 случаях мутации в жидкой биопсии соответствовали тем, которые были в опухолевой ткани, а еще в одном случае мутация T790M была выявлена дополнительно к мутации L858R. В 3 случаях увеличение частоты мутантного аллеля было выявлено за 2–12 мес до клинической прогрессии.

Ключевые слова: жидкостная биопсия, qPCR, *EGFR*, мутация, рак легких.

MONITORING OF *EGFR* MUTATIONS IN THE CIRCULATING TUMOR DNA FROM BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

V.A. Shamanin^{1,2}, I.V. Karpov^{1,2}, P.A. Gervas³, N.V. Cherdyntseva³, E.I. Simolina³,
V.V. Kozlov⁴, S.P. Kovalenko^{1,2}

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia¹

2, Timakova Street, 630117-Novosibirsk, Russia. E-mail: vladimir.shamanin@gmail.com¹

Biolink Ltd, Novosibirsk, Russia²

2, Timakova Street, 630117-Novosibirsk, Russia. E-mail: vladimir.shamanin@gmail.com²

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

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: pgervas@yandex.ru³

Novosibirsk Regional Oncology Clinic, Novosibirsk, Russia⁴

2, Plahotnogo Street, 630108-Novosibirsk, Russia. E-mail: vadimkozlov80@mail.ru⁴

Abstract

Activating mutations of *EGFR* are associated with sensitivity of non-small cell lung cancer (NSCLC) to tyrosine kinase inhibitors (TKI). Liquid biopsy using circulating cell-free tumor DNA (cfDNA) is proposed in cases when formalin fixed paraffin embedded (FFPE) tumor tissue is not available and for monitoring of *EGFR* status. In the study we evaluated new qPCR assay for *EGFR* mutations in plasma cfDNA. Sensitivity of the assay was 1 % of the mutant allele for L858R, L861Q, S768I mutations and deletions in exon 19, and 5 % of the mutant allele for G719X or T790M mutations. Before surgery, mutation was detected in plasma of 4 out of 7 patients (57 %) with mutant *EGFR* in FFPE tumor tissue. Mutations found in cfDNA completely matched those found in tumor tissue in 2 cases. In one case with G719X and S768I mutations in FFPE tissue, only S768I was found in cfDNA. In another case, T790M was detected in plasma in addition to L858R that was present in tumor tissue. No *EGFR* mutations were detected in plasma DNA from 12 healthy volunteers and 13 cases of NSCLC with wt *EGFR* suggesting 100 % specificity of the assay. Liquid biopsy detected *EGFR* mutations in cfDNA in 8 of 16 cases of NSCLC with mutant *EGFR* being under therapy with TKI. Among them, 7 cases had mutations in liquid biopsy that matched those in tumor tissue and another case had T790M in addition to L858R. In 3 cases increased mutant allele frequency was detected 212 months before clinical progression.

Key words: Liquid biopsy, qPCR, *EGFR*, mutation, lung cancer.

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type of lung cancer. Activating somatic mutations within the tyrosine kinase (TK) domain in the epidermal growth factor receptor (EGFR) protein are associated with the sensitivity of tumors to EGFR-TK inhibitors [1]. Most of these mutations (~90 %) occur as either in-frame microdeletions that affect codons 746–750 in exon 19 (19del), or a missense mutation (L858R) in exon 21 of *EGFR*. In addition, rare activating mutations (L861Q, G719S/A/C, S768I and others) make up 10–15 % of cases with mutant *EGFR*. Besides, T790M mutation occurs in ~50 % of cases of acquired resistance to the first generation *EGFR* TK inhibitors (TKI). Tumors with T790M mutation are sensitive to therapy with osimertinib, which is the third generation TKI [2]. The European Society for Medical Oncology (ESMO) and American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommend an *EGFR* mutation testing for selection of NSCLC patients who could benefit from anti-*EGFR* therapy [3, 4].

DNA from formalin fixed paraffin embedded (FFPE) tumor tissue is usually used to test mutations. In cases when tumor tissue is not available, the liquid biopsy using blood plasma that contains circulating

cell-free tumor DNA (cfDNA) from tumor cells can be tested for clinically actionable mutations [5]. Major challenges of liquid biopsy are low concentration of cfDNA in plasma, and low frequency of mutant allele in cfDNA due to high background of DNA from normal cells. The assays for liquid biopsy are based on different methods including quantitative PCR (qPCR), digital PCR (dPCR), next generation sequencing (NGS) [6].

NGS can test a broad range of mutations with high sensitivity but the assay is expensive, technically demanding and has turnaround time of 12 weeks. Tests based on qPCR and dPCR detect only hot spot mutations but provide fast turnaround time of several days. dPCR has a high sensitivity and can detect mutations with mutant allele frequency (MAF) below 0.1 %. However, the high analytical sensitivity of dPCR often cannot be fully explored due to not sufficient concentration of cfDNA in plasma. The sensitivity of qPCR can be 1 % MAF. Importantly, equipment and reagents for qPCR are commonly available.

The aim of our study was to evaluate liquid biopsy for *EGFR* mutations using new test based on qPCR. We used limited multiplex PCR (mPCR) of regions in 1821 exons of *EGFR* with hot spots for mutations

to increase amount of cfDNA targets so that multiple tests for different mutations can be made in clinical setting without necessity for additional blood draw. After mPCR, amplicons of cfDNA were tested for *EGFR* mutations by qPCR. The developed assay was used for the monitoring of mutations in *EGFR* gene in cfDNA of patients with NSCLC treated with gefitinib or erlotinib.

Material and methods

Ethics statement

The study was approved by the Ethics Committee of the Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). Informed consents were received from all patients.

Clinical samples

Blood samples from 12 healthy volunteers (6 males and 6 females) were collected in the medical center “Status” (Novosibirsk). Paired samples of blood before surgery and formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tumor tissue after surgical resection from 20 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) were collected at the Novosibirsk Regional Clinical Oncology Center (NRCOC; Novosibirsk, Russia). Blood from 16 patients with *EGFR*-mutant NSCLC treated with tyrosine kinase inhibitors (TKI) was collected at the NRCOC and Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). Demographics of patients and histotypes of tumors are provided in Table 1.

Table 1

Demographics of patients with NSCLC

Case	Patient ID	Sex	Age	Tumor histology
Cases with mutant <i>EGFR</i> in FFPE tumor tissue DNA, plasma before surgery				
1	BK7	F	53	NSCLC-NOS
2	BK16	F	68	NSCLC-NOS
3	BK35	F	54	AC
4	BK40	F	74	AC
5	BK54	M	60	AC
6	BK59	M	59	AC
7	BK74	F	62	AC
Cases without <i>EGFR</i> mutation in FFPE tumor tissue DNA, plasma before surgery				
8	BK1	M	53	NSCLC-NOS
9	BK3	M	47	AC
10	BK8	F	59	NSCLC-NOS
11	BK9	F	63	AC
12	BK10	M	63	NSCLC-NOS
13	BK17	M	60	AC
14	BK20	M	54	SCC
15	BK23	M	64	SCC
16	BK24	M	43	SCC
17	BK25	M	73	AC
18	BK29	M	64	AC
19	BK53	M	68	SCC
20	BK60	M	56	SCC
Cases with mutant <i>EGFR</i> under TKI therapy				
21	BK57	F	53	AC
22	TMB1	F	60	AC
23	XAH2	M	80	NSCLC-NOS
24	MAT3	F	70	NSCLC-NOS
25	GLF4	F	73	AC
26	SLF5	F	62	AC
27	KVI6	M	na	NSCLC-NOS
28	CAB7	F	64	AC
29	PIM8	F	52	AC
30	DVI9	M	60	AC
31	IEV10	F	69	AC
32	BVI11	M	60	AC
33	FVY12	M	67	AC
34	G013	M	na	AC
35	KMG14	F	77	AC
36	B16	F	na	NSCLC-NOS

Note: NSCLC-NOS – non-small cell lung cancer not otherwise specified, AC – adenocarcinoma, SCC – squamous cell cancer; na – not available.

Blood was collected in 8 ml Vacutainer tubes with EDTA solution and stored at +4°C before preparation of plasma. Plasma was prepared on the same day of the blood draw by centrifugation for 10 min at 2000 g at 4°C and 0.5–1.0 ml aliquots were stored at -70°C.

DNA purification

DNA from FFPE tissue was purified using FFPE DNA kit (Biolink, Russia) and stored at -20°C. cfDNA was purified from 1.0 ml blood plasma using “PME free-circulating DNA Extraction Kit” (Analytik Jena, Germany). cfDNA was dissolved in 50 µl of PCR-grade water and stored at -20°C.

Concentration of cfDNA was estimated by real-time PCR for *EGFR* exon 21 using control PCR reaction mixture from “Real-time-PCR-EGFR-7RP Kit” (Biolink, Russia) and human placenta DNA (2ng/µl) as external standard. The average concentration of cfDNA was 9.3 ± 14 ng/ml (range 0.5–81.0 ng/ml) plasma. In a few samples, the concentration of cfDNA was above 250 ng/ml; the samples had

pink color due to hemolysis and were excluded from further analysis.

Multiplex PCR of 18-21 exons of *EGFR*

Multiplex PCR (mPCR) was done in 50µl in reaction mixture with 1x Buffer for Taq-DNA-polymerase; 0.2 mM each of dATP, dGTP, dTTP, dCTP; 1.5 mM MgCl₂, 0.5 µM each forward and reverse primers for 18-21 exons of *EGFR* (Table 2), 2.0 U Taq DNA-polymerase (Biolink), and 20 µl cfDNA from blood plasma. mPCR was performed in iCycler iQ5 (Bio-Rad) using the following protocol: 1 cycle – 95°C 3 min; 8–12 cycles – 95°C 15 sec, 58°C 30 sec, 72°C 20 sec; 1 cycle 72°C 3 min. After mPCR, reaction mixture was diluted 1:25 in PCR-grade water and 5µl was used in qPCR.

Detection of *EGFR* mutations in cfDNA by real-time PCR

Amplicons after multiplex PCR of *EGFR* sequences in cfDNA were tested for *EGFR* L858R, L861Q, G719A/C/S, S768I, T790M mutations and deletions

Table 2

Primers for multiplex PCR of sequences in 1821 exons of *EGFR*

Exon	Forward primer	Reverse primer	Amplicon size, b.p.
18	tcccaaccaagctctctga	ctgtgccaggacacctacc	109
19	tggatcccagaaggtgagaaag	cccacacagcaaagcagaa	118
20	cctccctccaggaagccta	gccgaaggcagatgagctg	116
21	ccgcagcatgtcaagatcac	aatgctggctgacctaagc	115

Table 3

Mutations of *EGFR* in FFPE tumor DNA and plasma DNA from NSCLC patients

Case ID	FFPE Tumor DNA ^(a)	Plasma cfDNA ^(a, b)
Cases with <i>EGFR</i> mutation in FFPE tumor tissue		
BK7	G719X; S768I	S768I
BK16	19del	19del
BK35	19del	19del;
BK40	L861Q	wt
BK54	L858R	wt
BK59	L858R	L858R;
BK74	19del	wt
Cases with <i>EGFR</i> mutation, n (%)	7/7 (100.0)	4/7 (57.1)
Cases without <i>EGFR</i> mutation in FFPE tumor tissue		
BK1	wt	wt
BK3	wt	wt
BK8	wt	wt
BK9	wt	wt
BK10	wt	wt
BK17	wt	wt
BK20	wt	wt
BK23	wt	wt
BK24	wt	wt
BK25	wt	wt
BK29	wt	wt
BK53	wt	wt
BK60	wt	wt
Cases with <i>EGFR</i> mutation, n (%)	0/13 (0,0)	0/13 (0,0)

Note: ^(a) – allele-specific real-time PCR for mutations *EGFR* L858R, L861Q, G719X, T790M, S768I and wild-type blocking PCR for mutations *EGFR* 19del; ^(b) – blood draw was done during a week before surgery.

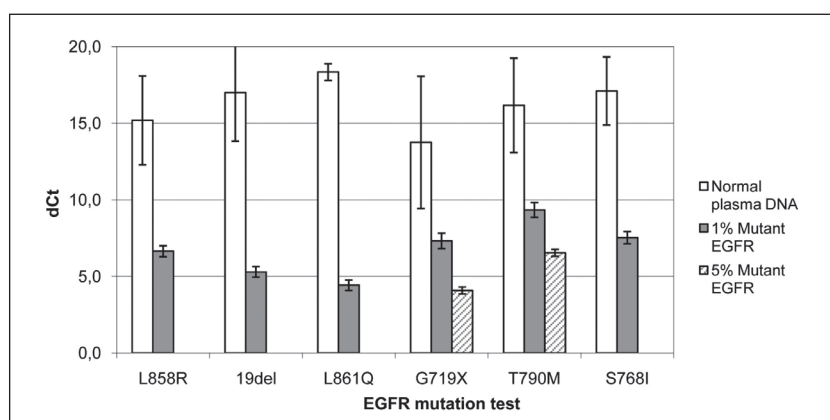


Fig. 1. Sensitivity and specificity of real-time PCR for *EGFR* mutations. Mutations *EGFR* L858R, L861Q, G719X, T790M, S768I and deletions in *EGFR* exon 19 (19del) were detected by "Real-time-PCR-EGFR-7RP Kit" (Biolink, Russia). DNA of positive controls (PC) with 1–5 % mutant allele *EGFR* L858R, E746_A750delELREA, L861Q, G719S, T790M, S768I and 12 samples of cfDNA from blood plasma of 12 healthy volunteers were tested using six replicates of PC and two replicates of amplicons of each cfDNA. dCt mean and dCt standard variation are shown

in exon 19 using "Real-time-PCR-EGFR-7RP Kit" (Biolink, Russia). In the kit, allele-specific qPCR (as-PCR) is used to detect L858R, L861Q, G719A/C/S, S768I, T790M mutations, and wild-type blocking PCR [8] was used to detect deletions in exon 19.

Results and discussion

Sensitivity and specificity of qPCR test for *EGFR* mutations

Analytical sensitivity and specificity of the assay was evaluated using human genomic DNA spiked with recombinant plasmid DNA as positive controls (PC) to have 1–5 % mutant allele for tested mutations (*EGFR* L858R, E746_A750delELREA, L861Q, G719S, T790M, S768I). As negative controls, we used 12 samples of cfDNA from the blood plasma of healthy volunteers without *EGFR* mutations.

To have sufficient DNA-copies for mutation test, sequences of 1821 exons of *EGFR* in cfDNA were amplified by multiplex PCR. Two replicates of amplicons of each cfDNA and 6 replicates of PC were tested for *EGFR* mutations using ~3000 copies of *EGFR* DNA in reaction. For each DNA, dCt was calculated as $dCt = Ct_{AS} - Ct_C$, where Ct_{AS} is Ct of the DNA in asPCR for the tested mutation, and Ct_C is Ct of the DNA in control PCR for constant *EGFR* sequence.

dCt values were much larger for wt cfDNA in comparison to PC (Fig. 1) indicating that the method differentiated DNA with 1 % of mutant *EGFR* alleles: L858R, E746_A750delELREA, L861Q, S768I or 5 % of mutant *EGFR* alleles: G719S or T790M from wt cfDNA with probability $p > 0.95$.

Mutations of *EGFR* in paired samples of the DNA from FFPE tumor tissue and blood plasma from patients with NSCLC. Clinical sensitivity of liquid biopsy for *EGFR* mutations was evaluated using FFPE tumor samples from patients with NSCLC and matched blood plasma of the patients that was collected before surgery (Table 3).

Among 7 cases that carried *EGFR* mutations in the DNA from FFPE tumor tissue, 3 cases had the same mutations in plasma cfDNA. Interestingly, in a case BK7 with G719X and S768I mutations in FFPE tissue, only S768I was found in plasma presumably due to tumor heterogeneity. In the other three cases (BK40, BK54, BK74) mutations present in FFPE tumor tissue were not detected in plasma. Importantly, *EGFR* mutations were not found in cfDNA of 13 cases without *EGFR* mutation in FFPE tumor tissue. These data showed that in comparison to FFPE tissue test, the liquid biopsy for *EGFR* driver mutations had sensitivity of 4/7 (57 %) and specificity of 13/13 (100 %).

Monitoring of *EGFR* mutations in plasma cfDNA from patients with NSCLC treated with TKI

Changes in MAF of the *EGFR* in blood plasma of patients treated with TKI can be a molecular marker of sensitivity or development of resistance of tumor to TKI treatment. The accumulation of T790M results in the development of resistance to the first generation TKI that can be treated with the third generation TKI (osimertinib). We started monitoring of *EGFR* mutations in plasma cfDNA from 16 patients with NSCLC treated with gefitinib or erlotinib. This is ongoing study and interim results are shown in Table 4.

Among 16 cases with NSCLC, 12 carried mutation 19 del and 4 cases carried L858R in FFPE tumor tissue. In 8 cases, *EGFR* mutations were not detected in plasma cfDNA. Lack of or low concentration of mutant *EGFR* in the cfDNA of the cases could be due to: 1) tumors being under TKI suppression or 2) metastasis to the brain with the cfDNA level in plasma below the detection limit of our test.

In the other 8 cases, *EGFR* mutations were detected in cfDNA. The same *EGFR* mutations that were present in FFPE tumor DNA were detected in cfDNA in 7 cases. In another case (patient TMB1) mutation T790M was detected in plasma cfDNA in addition to *EGFR* driver mutation L858R. Four

Table 4

EGFR mutations in cfDNA of NSCLC patients under treatment with TKI

Patient ID	Treatment	EGFR mutation	
		FFPE DNA	cfDNA
BK57	S,TKI	L858R	L858R
TMB1	TKI	L858R	L858R, T790M
XAH2	ChT, TKI	19del	wt
MAT3	S, TKI	19del	wt
GLF4	TKI	19del	wt
SLF5	S, ChT, TKI	19del	wt
KVI6	TKI	19del	wt
CAB7	TKI	19del	wt
PIM8	TKI, RT	19del	19del
DVI9	TKI, G	19del	19del
IEV10	S, TKI	19del	19del
BVI11	S, TKI	19del	wt
FVY12	S, RT, ChT, TKI	19del	wt
G013	TKI	L858R	L858R
KMG14	S, ChT, TKI	19del	19del
B16	TKI	L858R	L858R

Note: ChT – polychemotherapy, G – gamma knife radiosurgery, RT – radiation therapy, S – surgery, TKI – therapy with gefitinib or erlotinib; BM – brain metastasis.

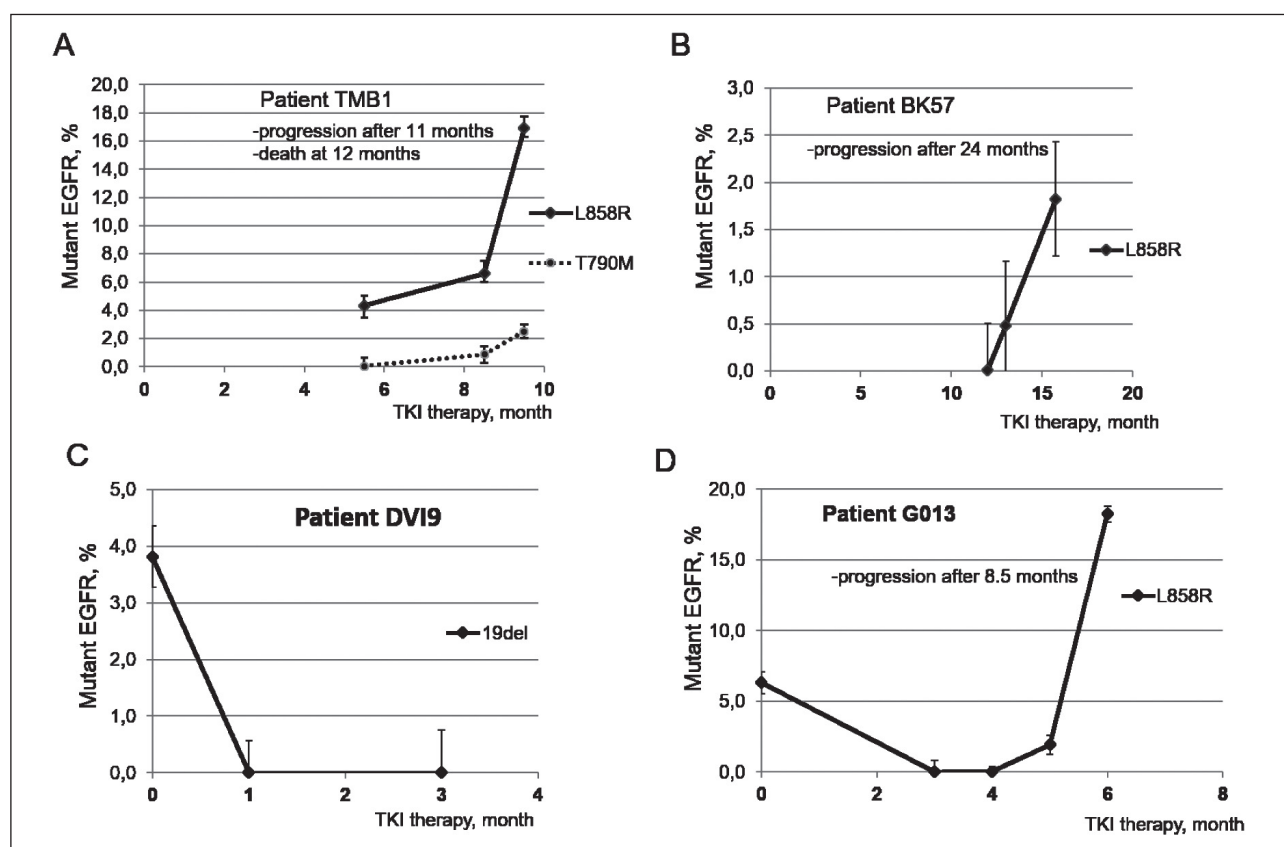


Fig. 2. Mutant allele frequency of the EGFR in plasma cfDNA of patients under TKI therapy. EGFR mutations were detected by qPCR. A. Patient TMB1. B. Patient BK57. C. Patient DVI9. D. Patient G013

representative cases with changes in MAF of *EGFR* in cfDNA during TKI therapy are shown in Fig. 2. In case TMB1 (Fig. 2A), L858R and T790M mutations were detected 5.5 and 8.5 months after starting TKI therapy, respectively thus suggesting the development of T790M-associated resistance in the tumor. Disease progression was manifested 11 months from the start of TKI therapy, resulting in death at 12 months. Of note, higher MAF of L858R in cfDNA in comparison to T790M suggests heterogeneity of TKI-resistant tumor with subpopulation(s) of resistant tumor cells with and without the T790M mutation. In case BK57, the increased MAF of L858R mutation in cfDNA was detected 12 months after therapy with erlotinib (Fig. 2B), while clinical progression with metastasis to bones developed 24 months after therapy. In case DVI9, tumor with 19del responded to treatment with gefitinib and the level of 19del became undetectable after the first month of TKI therapy. Later, the patient had metastasis to the brain without accumulation of mutant *EGFR* in plasma cfDNA (data not shown). In case G013, tumor with the L858R mutation responded to treatment with gefitinib. Mutation in plasma cfDNA dropped to undetectable level 3 and 4 months after starting TKI therapy. However, the L858R mutation in cfDNA was detected 5 months after starting TKI therapy, and the level of the mutation continued to increase 6 months from the start of TKI therapy.

Clinical disease progression was manifested 8.5 months from starting TKI therapy.

In this study we evaluated liquid biopsy test for *EGFR* mutations in plasma DNA of patients with NSCLC. Our qPCR test detected *EGFR* mutations in plasma cfDNA collected before surgery in 57 % of the cases that carried mutation in FFPE tumor tissue. Other study that used validated allele-specific qPCR kit (Therascreen *EGFR* 29; Qiagen) reported 60 % detection rate of mutations in plasma [7]. In our study, no *EGFR* mutations were detected in plasma DNA from 12 healthy volunteers and 13 cases of NSCLC with wt *EGFR* suggesting 100 % specificity of the assay. High specificity of a test for *EGFR* mutations is critical since false positives can result in use of TKI that will be without benefit or harmful for a patient. The data suggested that liquid biopsy test could be used for selection of patients for therapy with TKI, however, in about half of the cases *EGFR* mutation may not be detected in plasma when it was found in tumor tissue after surgery. Liquid biopsy using plasma cfDNA of patients treated with TKI therapy showed that the test could detect *EGFR* mutations during the first month after starting therapy. Importantly, increased mutant *EGFR* in cfDNA was detected several months before clinical progression. This suggests that liquid biopsy for *EGFR* mutations in patients receiving TKI treatment may have reasonable prognostic value.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Morgensztern D., Campo M.J., Dahlberg S.E., Doebele R.C., Garon E., Gerber D.E., Goldberg S.B., Hammerman P.S., Heist R.S., Hensing T., Horn L., Ramalingam S.S., Rudin C.M., Salgia R., Sequist L.V., Shaw A.T., Simon G.R., Somaiah N., Spigel D.R., Wrangle J., Johnson D., Herbst R.S., Bunn P., Govindan R. Molecularly targeted therapies in non-small-cell lung cancer annual update 2014. *J Thorac Oncol.* 2015 Jan; 10 (1 Suppl 1): S1–63. doi: 10.1097/JTO.0000000000000405.
2. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B., Lee K.H., Dechaphunkul A., Imamura F., Nogami N., Kurata T., Okamoto I., Zhou C., Cho B.C., Cheng Y., Cho E.K., Voon P.J., Planchard D., Su W.C., Gray J.E., Lee S.M., Hodge R., Marotti M., Rukazenzov Y., Ramalingam S.S.; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jan 11; 378 (2): 113–125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
3. Kerr K.M., Bubendorf L., Edelman M.J., Marchetti A., Mok T., Novello S., O'Byrne K., Stahl R., Peters S., Felip E.; Panel Members; Panel Members. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2014 Sep; 25 (9): 1681–90. doi: 10.1093/annonc/mdl145.
4. Kalemkerian G.P., Narula N., Kennedy E.B., Biermann W.A., Donington J., Leigh N.B., Lew M., Pantelas J., Ramalingam S.S., Reck M., Saqi A., Simoff M., Singh N., Sundaram B. Molecular Testing Guideline for

the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 20; 36 (9): 911–919. doi: 10.1200/JCO.2017.76.7293.

5. Rolf C., Mack P.C., Scagliotti G.V., Baas P., Barlesi F., Bivona T.G., Herbst R.S., Mok T.S., Peled N., Pirker R., Raez L.E., Reck M., Riess J.W., Sequist L.V., Shepherd F.A., Sholl L.M., Tan D.S., Wakelee H.A., Wistuba I.I., Wynes M.W., Carbone D.P., Hirsch F.R., Gandara D.R. IASLC Statement Paper: Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 2018 Sep; 13 (9): 1248–1268. doi: 10.1016/j.jtho.2018.05.030.

6. Francis G., Stein S. Circulating Cell-Free Tumour DNA in the Management of Cancer. *Int J Mol Sci.* 2015 Jun 19; 16(6): 14122–42. doi: 10.3390/ijms160614122.

7. Wu Y.L., Sequist L.V., Hu C.P., Feng J., Lu S., Huang Y., Li W., Hou M., Schuler M., Mok T., Yamamoto N., O'Byrne K., Hirsh V., Gibson N., Massey D., Kim M., Yang J.C. EGFR mutation detection in circulating cell-free DNA of lung adenocarcinoma patients: analysis of LUX-Lung 3 and 6. *Br J Cancer.* 2017 Jan 17; 116 (2): 175–185. doi: 10.1038/bjc.2016.420.

Поступила/Received 25.06.18
Принята в печать/Accepted 17.09.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шаманин Владимир Александрович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (г. Новосибирск, Россия). E-mail: vladimir.shamanin@gmail.com. SPIN-код: 5669-0201. AuthorID (РИНЦ): 477135.

Карпов Игорь Владимирович, лаборант, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (г. Новосибирск, Россия). E-mail: karp_na@mail.ru.

Гервас Полина Анатольевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: pgervas@yandex.ru. SPIN-код: 2934-7970. AuthorID (РИНЦ): 183827.

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: nvch@tnimc.ru. SPIN-код: 5344-0990. AuthorID (РИНЦ): 81344. ResearcherID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

Симолина Елена Ивановна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-0549.

Козлов Вадим Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением № 3, ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» (г. Новосибирск, Россия). E-mail: vadimkozlov80@mail.ru.

Коваленко Сергей Петрович, доктор биологических наук, руководитель лаборатории, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (г. Новосибирск, Россия). E-mail: sp_kovalenko@yahoo.com. SPIN-код: 2272-6747. AuthorID (РИНЦ): 92420.

Финансирование

Исследование было поддержано грантом № 15-14-10004 Российского научного фонда.

Конфликт интересов

С.П. Коваленко и В.А. Шаманин представляют интересы ООО «Биолинк». Другие авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir A. Shamanin, PhD, Senior Researcher, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). E-mail: vladimir.shamanin@gmail.com.

Igor V. Karpov, Laboratory assistant, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). E-mail: karp_na@mail.ru.

Polina A. Gervas, PhD, Research Fellow, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: pgervas@yandex.ru.

Nadezhda V. Cherdyntseva, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: nvch@tnimc.ru. ResearcherID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

Elena I. Simolina, MD, PhD, Researcher, Department of Chemotherapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Vadim V. Kozlov, MD, PhD, Head of Oncology Department № 3, Novosibirsk Regional Oncology Clinic (Novosibirsk, Russia). E-mail: vadimkozlov80@mail.ru.

Sergey P. Kovalenko, DSc, Head of Laboratory, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). E-mail: sp_kovalenko@yahoo.com.

Funding

The study was supported by grant № 15-14-10004 from the Russian Science Foundation.

Conflict of interest

S.P. Kovalenko and V.A. Shamanin owe shares of the Biolink Ltd. Other authors declare lack of the potential conflicts of interests.

Для цитирования: Северская Н.В., Ерыгин Д.В., Александров Ю.В., Минаева Н.Г., Двинских Н.Ю., Новиков Н.Ю. Раково-эмбриональный антиген до и после неoadъювантной химиолучевой терапии в предсказании полного морфологического ответа у больных местнораспространенным раком прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 60–66. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-60-66.

For citation: Severskaya N.V., Erygin D.V., Aleksandrov Yu.V., Minaeva N.G., Dvinskikh N.Yu., Novikov N.Yu. Carcinoembryonic antigen before and after neoadjuvant chemoradiotherapy in prediction of pathological complete response in patients with locally advanced rectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 60–66. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-60-66.

РАКОВО-ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ АНТИГЕН ДО И ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ПРЕДСКАЗАНИИ ПОЛНОГО МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Н.В. Северская, Д.В. Ерыгин, Ю.В. Александров, Н.Г. Минаева,
Н.Ю. Двинских, Н.Ю. Новиков

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4. E-mail: severskn@mrrc.obninsk.ru

Аннотация

Раково-эмбриональный антиген (РЭА) используется для оценки эффективности проведенного лечения у больных раком прямой кишки. **Цель исследования** – оценить возможность предсказания полного морфологического ответа после неoadъювантной химиолучевой терапии (нХЛТ) у больных местнораспространенным раком прямой кишки по уровню РЭА до и после лечения. **Материал и методы.** В исследование включено 179 больных местнораспространенным раком прямой кишки (РПК), получавших нХЛТ с последующим хирургическим лечением. Исследовали уровень РЭА в сыворотке крови до начала и через 6–10 нед после завершения нХЛТ. Результаты РЭА до и после нХЛТ сопоставлены со степенью патоморфоза, определяемого после операции. Проведен анализ факторов, влияющих на достижение полного морфологического ответа (ПМО). **Результаты.** ПМО после нХЛТ получен у 12 % (22/179) больных. Частота ПМО была выше у больных с исходно нормальным (<5 нг/мл) РЭА (20 % vs 8 %, $p=0,019$). Не выявлено значимых различий в частоте ПМО у больных с исходно повышенным (>5 нг/мл) РЭА в случае его нормализации после лечения и без нормализации ($p=0,08$). Максимальная вероятность ПМО, определенная по ROC кривой, при исходном РЭА <2,8 нг/мл (31 %) и РЭА после лечения <1,8 нг/мл (23 %). Высокая степень дифференцировки опухоли (G1) повышала вероятность ПМО у больных с низким исходным РЭА (<2,8 нг/мл) до 46 %. **Выводы.** Низкий уровень РЭА до и после лечения является предиктором ПМО. Высокая степень дифференцировки при низком уровне РЭА повышает вероятность ПМО после нХЛТ.

Ключевые слова: рак прямой кишки, РЭА, патоморфоз, полный морфологический ответ, неoadъювантная химиолучевая терапия.

CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN BEFORE AND AFTER NEOADJUVANT CHEMORADIOOTHERAPY IN PREDICTION OF PATHOLOGICAL COMPLETE RESPONSE IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER

N.V. Severskaya, D.V. Erygin, Yu.V. Aleksandrov, N.G. Minaeva,
N.Yu. Dvinskikh, N.Yu. Novikov

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

Abstract

Carcinoembryonic antigen (CEA) is widely used to evaluate the effectiveness of treatment in patients with rectal cancer. **The aim of the study** was to investigate whether the CEA levels measured before and after neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) can be used to predict pathological complete response (pCR) in patients with locally advanced rectal cancer. **Material and methods.** 179 patients with locally advanced rectal cancer were treated with nCRT followed by surgical treatment. The serum CEA level was measured before and 610 weeks after the completion of nCRT. Pre- and post nCRT CEA levels were compared with pCR. The factors associated with pCR were studied. **Results.** pCR after nCRT was achieved in 12 % (22/179) patients. The incidence of pCR was higher in patients with normal (<5 ng/mL) pre-treatment CEA level (20 % vs 8 %, $p=0.019$). In patients with the elevated pre-treatment CEA level (> 5 ng/mL), there were no significant differences in the incidence of pCR between cases with normalization and without normalization of CEA level after treatment ($p=0.08$). The maximum likelihood of pCR determined by the ROC curve was <2.8 ng/mL with pre-treatment CEA (31 %) and <1.8 ng/mL with post-treatment CEA (23 %). Well differentiated tumors (G1) had higher likelihood of pCR (46%) in patients with low pre-treatment CEA (<2.8 ng/mL). **Conclusion.** Low CEA before and after nCRT is a predictor of pCR. Well differentiated tumors increase the probability of pCR after nCRT.

Key words: rectal cancer, CEA, tumor regression grade, pathological complete response, neo-adjuvant chemoradiotherapy.

В мире ежегодно выявляют 1,4 млн случаев колоректального рака и почти 700 тыс. летальных исходов [1]. В России заболеваемость раком прямой кишки (РПК) составляет 105,6 чел. на 100 тысяч населения [2]. У половины больных заболевание выявляется на III–IV стадии, что в значительной мере ухудшает прогноз [2].

В настоящее время стандартом лечения распространённого рака прямой кишки является неoadъювантная химиолучевая терапия с последующей тотальной мезоректумэктомией [3–4]. Предоперационная неoadъювантная химиолучевая терапия способствует уменьшению размера опухоли, что позволяет провести операцию в меньшем объеме, в том числе с сохранением сфинктера, и уменьшить количество местных рецидивов. У 10–30 % больных раком прямой кишки после неoadъювантной химиолучевой терапии при гистологическом исследовании обнаруживают полный регресс опухоли с отсутствием опухолевых клеток в месте предшествующей опухоли [5]. Полный морфологический ответ (ПМО) ассоциирован не только с уменьшением частоты местного рецидива, но и с повышением общей и безрецидивной выживаемости [6].

Возможность предсказать полный морфологический ответ после неoadъювантной химиолучевой терапии позволила бы индивидуализировать стратегию лечения этой группы больных, что дало бы возможность избежать расширенных операций и ассоциированных с ними хирургических осложнений. В последние годы появились сообщения о возможности проведения локальных органосохраняющих резекций или даже просто наблюдения (без операции) у больных с полным клиническим ответом после неoadъювантной химиолучевой терапии без ухудшения показателей выживаемости [7–9].

Для предсказания возможности полного морфологического ответа после неoadъювантной химиолучевой терапии исследовалось множество факторов. Среди них рассматривались стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли, уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) в сыворотке крови до и после неoadъювантной терапии, расстояние от анального края, сроки проведения хирургического лечения после неoadъювантной терапии. В нескольких работах показано, что уровень РЭА как до, так и после неoadъювантной химиолучевой терапии может

служить предиктором полного морфологического ответа [10–12]. Однако в других исследованиях эти данные не подтверждены [13].

Целью исследования явилась оценка возможности использования РЭА для предсказания ответа опухоли на неоадьювантную химиолучевую терапию.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 179 больных раком прямой кишки, проходивших лечение с 2000 по 2016 г. Возраст пациентов от 30 до 79 лет, мужчин – 108, женщин – 71. У всех больных тип опухоли определен как аденокарцинома, из них у 5 – муцинозная. Все пациенты получали неоадьювантную химиотерапию препаратами фторпиримидинового ряда. Одновременно с химиотерапией проводилась лучевая терапия на первичную опухоль и регионарные лимфатические узлы методикой классического фракционирования, РОД 2 Гр ежедневно, 5 дней в нед, до СОД 50 Гр. Через 6–10 нед (медиана – 8 нед) после завершения неоадьювантной химиолучевой терапии проводилось хирургическое лечение в объеме тотальной мезоректумэктомии.

У всех пациентов определен уровень РЭА до начала и через 6–10 нед после завершения неоадьювантной химиолучевой терапии. Уровень РЭА определялся иммуноферментным методом на анализаторе TOSOH AIA2100 с использованием наборов ST AIA-PACK CEA фирмы Tosoh Bioscience (Бельгия, Япония). Повышенным считался уровень РЭА выше 5 нг/мл.

У всех пациентов после операции определялся лечебный патоморфоз опухоли по Лавниковой. Полный патоморфологический ответ на лече-

ние соответствовал IV степени патоморфоза (по Лавниковой).

Результаты РЭА до и после неоадьювантной химиолучевой терапии соотнесены со стадией заболевания и степенью лечебного патоморфоза.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы GraphPad InStat 3.05 и SPSS Statistics 17.0. Для определения значимости различий использовали критерии Фишера, хи-квадрат, Манна – Уитни и Крускал – Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе зависимости исходного уровня РЭА от пола, возраста и степени распространенности опухоли выявлено, что исходный РЭА зависел от клинической стадии заболевания. Максимальные значения РЭА и частота встречаемости повышенного РЭА (86 %) наблюдались при РПК IV стадии. Повышение РЭА было связано как со стадией сТ ($p=0,0028$), так и с наличием регионарных метастазов, сN ($p=0,01$), и отдаленных метастазов сМ ($p=0,0045$).

Не выявлено значимых различий исходного уровня РЭА у больных с разной степенью дифференцировки опухоли G ($p=0,23$).

При анализе степени патоморфоза опухоли в ответ на проведенное лечение выявлена обратная зависимость степени регресса опухоли от исходного уровня РЭА ($p=0,0046$, Kruskal-Wallis) (рис. 1). Максимальный патоморфоз (IV степени) наблюдался у больных с исходно более низким РЭА (медиана 2,75 нг/мл). У больных с исходно высоким РЭА патоморфоз в результате лечения был минимален (I степень). Полный морфологический ответ после неоадьювантной химиолучевой терапии получен у 22 (12 %) больных. Частота достижения полного морфологического ответа в группе с исходно нормальным РЭА (<5 нг/мл) была значимо выше, чем у больных с повышенным РЭА (20 % против 8 %, $p=0,019$).

Далее мы провели анализ динамики РЭА после завершения неоадьювантной химиолучевой терапии. У 113 из 115 пациентов с исходно повышенным РЭА его уровень снизился после проведения неоадьювантной химиолучевой терапии, у 69 из них до нормы, у одного не изменился, и у одного повысился. В зависимости от уровня РЭА до и после неоадьювантной химиолучевой терапии пациенты разделены на три группы: 1 – с нормальным уровнем РЭА до и после лечения, 2 – с повышенным уровнем до лечения, но нормализовавшимся после неоадьювантной химиолучевой терапии, 3 – с повышенным РЭА до и после лечения (табл. 1).

При сравнении трех групп выявлено, что у больных с исходно нормальным РЭА значимо чаще наблюдался полный морфологический ответ по сравнению с исходно повышенным РЭА, не

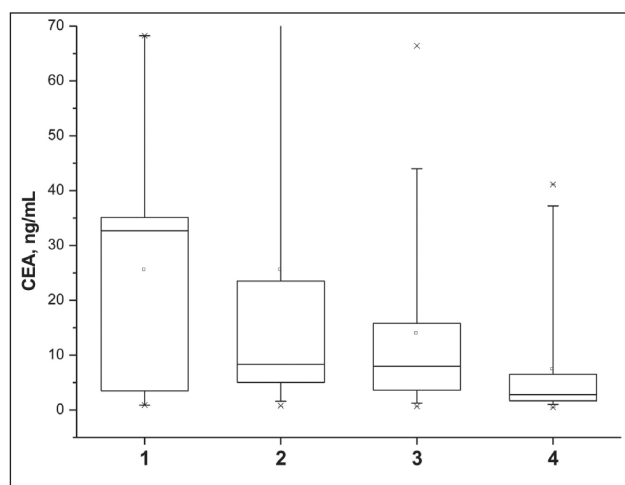


Рис. 1. Степень патоморфоза и уровень РЭА до начала лечения.

По оси абсцисс – степень патоморфоза, по оси ординат – концентрация РЭА до начала лечения, нг/мл. Прямоугольники ограничивают 25–75 перцентиль, горизонтальная линия внутри – медиана, усы – 5–95 перцентиль

Таблица 1

Распределение больных по степени патоморфоза и уровню РЭА до и после лечения

Степень патоморфоза	1. Исходно нормальный РЭА (n=64)	Исходно повышенный РЭА (n=115)		Различия в достижении полного ответа, p
		2. Снизился до нормы (n=69)	3. Не нормализовался (n=46)	
I	3 (5%)	2 (3%)	3 (7%)	p=0,016
II	17 (27%)	28 (41%)	24 (52%)	p ₁₋₂ =0,23
III	31 (48%)	31 (45%)	18 (39%)	p ₁₋₃ =0,007
IV	13 (20%)	8 (12%)	1 (2%)	p ₂₋₃ =0,08

Таблица 2

Частота полного морфологического ответа при уровне РЭА выше и ниже пороговых значений, определенных по ROC кривой

РЭА до лечения	Полный морфологический ответ	OR	p
≤2,8 нг/мл	12/39 (30,8 %)	5,8	0,0003
>2,8 нг/мл	10/140 (7,1 %)		
РЭА после лечения	Полный морфологический ответ	OR	p
≤1,8 нг/мл	13/57 (22,8 %)	3,7	0,0061
>1,8 нг/мл	9/122 (7,4 %)		

нормализовавшимся после лечения (20 % против 2 %, p=0,007). Среди больных с исходно повышенным РЭА, вне зависимости от того, произошла ли нормализация РЭА после лечения, не получено значимых различий в достижении полного морфологического ответа (p=0,08). Мы также не получили значимых различий в достижении полного морфологического ответа в случае редукции РЭА более и менее 50 % у больных с исходно повышенным РЭА (p=0,13).

Для определения порогового значения РЭА, с максимальной вероятностью предсказывающего полный морфологический ответ, мы построили ROC кривые (рис. 2). При анализе ROC кривых для исходного уровня РЭА (пре-РЭА) и РЭА после неoadъювантной химиолучевой терапии (пост-РЭА) получено, что пороговый уровень РЭА, при котором вероятность достижения полного морфологического ответа максимальная, составил 2,8 нг/мл до лечения (AUC 0,71 [0,59–0,83], чувствительность – 85 %, специфичность – 50 %) и 1,8 нг/мл после лечения (AUC 0,71 [0,60–0,82], чувствительность – 74 %, специфичность – 50 %). При установлении новых пороговых значений вероятность достижения полного морфологического ответа составила 31 % при исходном РЭА до лечения менее 2,8 нг/мл и 23 % при уровне РЭА после лечения менее 1,8 нг/мл (табл. 2). По мере возрастания РЭА вероятность полного морфологического ответа снижалась.

Учитывая то, что низкий уровень РЭА ассоциирован также с более низкой стадией заболевания, мы решили проверить, каков вклад стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли в достижение полного морфологического ответа (табл. 3). При анализе данных получено, что полный морфологический ответ, помимо уровня РЭА, чаще ассоциирован с более высокой степенью

дифференцировки опухоли G1 (p=0,006), но не со стадией заболевания (p>0,2). Сочетание двух факторов (пре-РЭА <2,8 нг/мл и G1) повышало вероятность полного морфологического ответа с 31 до 46 % (различия незначимые, p=0,33). Сочетание факторов (пост-РЭА <1,8 нг/мл и G1) повышало вероятность полного морфологического ответа с 23 до 33 % (различия не значимые, p=0,37).

Обсуждение

Исследование РЭА является широко используемым, недорогим и легко измеряемым опухолевым

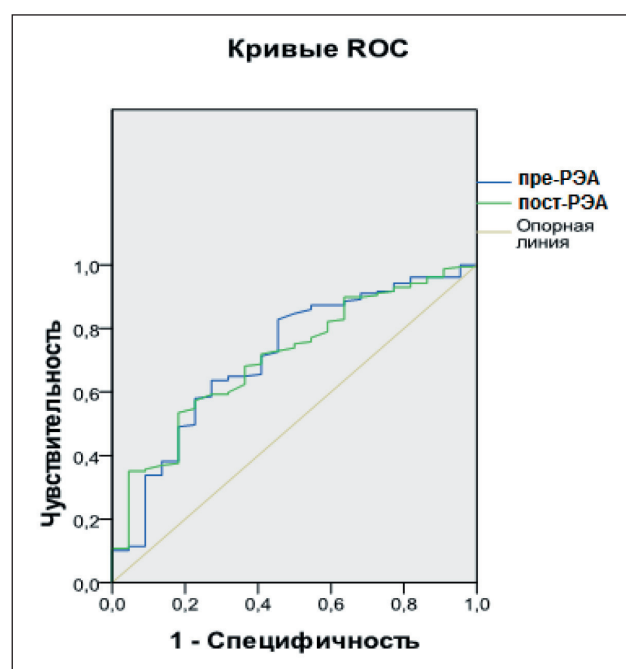


Рис. 2. ROC кривые для предсказания полного морфологического ответа по уровню РЭА до лечения (пре-РЭА) и после лечения (пост-РЭА)

Таблица 3

Взаимосвязь клинических факторов до лечения и частоты полного морфологического ответа

Показатель	Патоморфоз IV степени (n=22)	Патоморфоз I–III степени (n=157)	p
Пол (м/ж)	13/9	95/62	1,0
Стадия T			
T2	1	4	0,21
T3	16	87	
T4	5	66	
Стадия N			
N0	4	16	0,42
N1	10	91	
N2	8	50	
Стадия M			
M0	20	137	1,0
M1	2	20	
Степень дифференцировки			
G1	11	32	0,006
G2	11	111	
G3	0	14	
Исходный РЭА	2,75 нг/мл	8,10 нг/мл	<0,0001
РЭА после нХЛТ	1,77 нг/мл	3,00 нг/мл	0,0017

маркером у больных раком прямой кишки [14]. Основная область клинического применения РЭА при раке прямой кишки – оценка эффективности проводимой терапии и диагностика метастазов после проведенного лечения. В последние годы появились сообщения о том, что по уровню РЭА можно предсказать развитие полного лечебного патоморфоза после неoadъювантной химиолучевой терапии, однако данные в литературе противоречивы. Некоторые исследования указывают на высокую частоту полного морфологического ответа среди пациентов с низким уровнем РЭА в сыворотке крови [10–12], в других работах данные о связи РЭА с полным морфологическим ответом не подтверждаются [13].

Мы провели исследование РЭА у 179 больных раком прямой кишки до и после неoadъювантной химиолучевой терапии и сопоставили результаты со степенью лечебного патоморфоза. При анализе исходного уровня РЭА было получено, что чем ниже этот показатель, тем выше степень лечебного патоморфоза. Медиана исходного РЭА при полном морфологическом ответе составила 2,75 нг/мл. У больных с патоморфозом I степени медиана исходного РЭА составила 27 нг/мл.

Полный морфологический ответ после неoadъювантной химиолучевой терапии достигнут у 12 %, что соответствует данным литературы (10–30 %). При анализе ROC кривой получено, что максимальная вероятность полного морфологического ответа после неoadъювантной химиолучевой терапии при исходном РЭА менее 2,8 нг/мл (при оптимальной чувствительности 85 % и специфичности 50 %). Вероятность полного морфологического ответа при исходном РЭА $\leq 2,8$ нг/мл и

$> 2,8$ нг/мл составила 31 и 7 % соответственно ($p=0,003$, $OR=5,8$). Аналогичные результаты получены в других исследованиях. В работе Wallin et al. показано, что вероятность полного морфологического ответа повышается при исходном РЭА менее 3,4 нг/мл, особенно у некурящих [5]. Nuh et al. получили лучшие шансы полного морфологического ответа при исходном РЭА ниже 5 нг/мл [15]. Стоит отметить, что предлагаемый пороговый уровень РЭА для прогнозирования хорошего и полного морфологического ответа в большинстве случаев ниже рекомендуемого (5 нг/мл) [5].

Оценка динамики РЭА после неoadъювантной химиолучевой терапии у больных с исходно повышенным РЭА (более 5 нг/мл) не выявила связи между морфологическим ответом опухоли и степенью снижения РЭА после лечения. Ни нормализация РЭА (менее 5 нг/мл), ни снижение РЭА более 50 % от исходного не коррелировали с патоморфологическим ответом опухоли ($p>0,13$). Полученные результаты согласуются с данными Saito et al. [16], которые также не обнаружили связи между нормализацией исходно повышенного РЭА после неoadъювантной химиолучевой терапии и степенью патоморфоза. Однако имеются другие исследования, в которых нормализация РЭА после неoadъювантной химиолучевой терапии чаще приводила к полному морфологическому ответу [10–12]. Kleiman et al. сообщали о 65-кратном повышении вероятности полного морфологического ответа у больных с нормализацией исходно повышенного РЭА [11].

Хотя мы не получили значимых различий в частоте полного морфологического ответа у больных с нормализацией исходно повышенного РЭА и без

нее, более низкий уровень РЭА после неoadъювантной химиолучевой терапии (пост-РЭА) оказался независимым прогностическим фактором полного морфологического ответа. По ROC кривой определено пороговое значение пост-РЭА $\leq 1,8$ нг/мл (при чувствительности 74 % и специфичности 50 %). Вероятность полного морфологического ответа для пост-РЭА $\leq 1,8$ нг/мл и пост-РЭА $> 1,8$ нг/мл составила 23 и 7 % соответственно ($p=0,006$, $OR=3,7$). Аналогичные данные получены в других исследованиях [10–12]. Yang et al. определили, что более низкие уровни РЭА после неoadъювантной химиолучевой терапии являются предикторами полного морфологического ответа, максимальная вероятность которого по ROC кривой составила 2,61 нг/мл (с чувствительностью 76 % и специфичностью 58,4 %) [12]. Kleiman et al. сообщали, что более низкий пост-РЭА (медиана 1,7 нг/мл) значительно повышает шансы для полного морфологического ответа ($OR=1,74$) [11]. По данным Peng et al., пост-РЭА < 2 нг/мл повышает вероятность полного морфологического ответа [10].

Учитывая то, что более низкий исходный РЭА также коррелирует со стадией заболевания, мы оценили вклад стадии и степени дифференцировки в достижение полного морфологического ответа. При анализе данных получено, что полный морфологический ответ, помимо уровня РЭА, чаще ассоциирован с более высокой степенью дифференцировки опухоли G1 ($p=0,006$), но не со стадией заболевания ($p>0,2$). Ранее Huh et al. [15] также продемонстрировали большую вероятность полного морфологического ответа при высокой

степени дифференцировки опухоли. Однако в той же работе обнаружена связь полного морфологического ответа со стадией cT и cN (большая вероятность полного морфологического ответа при T1–2 и N0), что не подтвердилось в нашем исследовании. Найденная зависимость от стадии, возможно, связана с тем, что авторы включили в анализ и больных со стадией T1, которых не было в нашей группе. В других исследованиях не обнаружено связи полного морфологического ответа ни со стадией заболевания, ни со степенью дифференцировки опухоли [11].

Таким образом, у больных местнораспространенным раком прямой кишки, получающих неoadъювантную химиолучевую терапию, вероятность полного морфологического ответа 12 %. РЭА до и после лечения (через 8 нед) может служить предиктором полного морфологического ответа. Наилучшие шансы достижения полного морфологического ответа при исходном РЭА менее 2,8 нг/мл и РЭА после лечения менее 1,8 нг/мл. Высокая степень дифференцировки при низком уровне РЭА повышает вероятность полного морфологического ответа после неoadъювантной химиолучевой терапии.

Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России за 2015–2016 гг. и первую половину 2017 г., промежуточные итоги выполнения которой нашли отражение в обобщающей публикации [17].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global Cancer Statistics 2012. CA Cancer J Clin. 2015 Mar; 65 (2): 87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М., 2017. 236. [Kaprין A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of cancer care to the population of Russia in 2016. Moscow, 2017. 236. (in Russian)].
3. Sauer R., Liersch T., Merkel S., Fietkau R., Hohenberger W., Hess C., Becker H., Raab H.R., Villanueva M.T., Witzigmann H., Wittekind C., Beissbarth T., Rödel C. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J Clin Oncol. 2012 Jun 1; 30 (16): 1926–33. doi: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
4. Monson J.R., Weiser M.R., Buie W.D., Chang G.J., Rafferty J.F., Buie W.D., Rafferty J.; Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). Dis Colon Rectum. 2013 May; 56 (5): 535–50. doi: 10.1097/DCR.0b013e31828cb66c.
5. Wallin U., Rothenberger D., Lowry A., Luepker R., Mellgren A. CEA a predictor for pathologic complete response after neoadjuvant therapy for rectal cancer. Dis Colon Rectum. 2013 Jul; 56 (7): 859–68. doi: 10.1097/DCR.0b013e31828e5a72.
6. Colloca G., Venturino A., Vitucci P. Pre-treatment carcinoembryonic antigen and outcome of patients with rectal cancer receiving neo-adjuvant chemo-radiation and surgical resection: a systematic review and meta-analysis. Med Oncol. 2017 Sep 7; 34 (10): 177. doi: 10.1007/s12032-017-1037-8.
7. Yu C.S., Yun H.R., Shin E.J., Lee K.Y., Kim N.K., Lim S.B., Oh S.T., Kang S.B., Choi W.J., Lee W.Y.; Colorectal Cancer Study Group, Korean Society of Coloproctology. Local excision after neoadjuvant chemoradiation therapy in advanced rectal cancer: a national multicenter analysis. Am J Surg. 2013 Oct; 206 (4): 482–7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.01.042.
8. Habr-Gama A., Sabbaga J., Gama-Rodrigues J., São Julião G.P., Proscurschim I., Bailão Aguilar P., Nadalin W., Perez R.O. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? Dis Colon Rectum. 2013 Oct; 56 (10): 1109–17. doi:10.1097/DCR.0b013e3182a25c4e.
9. Maas M., Beets-Tan R.G., Lambregts D.M., Lammering G., Nelemans P.J., Engelen S.M., van Dam R.M., Jansen R.L., Sosef M., Leijten J.W., Hulstewé K.W., Buijsen J., Beets G.L. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. J Clin Oncol. 2011 Dec 10; 29 (35): 4633–40. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7176.
10. Peng J., Lin J., Qiu M., Wu X., Lu Z., Chen G., Li L., Ding P., Gao Y., Zeng Z., Zhang H., Wan D., Pan Z. Clinical factors of post-chemoradiotherapy as valuable indicators for pathological complete response in locally advanced rectal cancer. Clinics (Sao Paulo). 2016 Aug; 71 (8): 449–54. doi: 10.6061/clinics/2016(08)07.
11. Kleiman A., A-Khamis A., Farsi A., Kezouh A., Vuong T., Gordon P.H., Vasilevsky C.A., Morin N., Faria J., Ghitulescu G., Boutros M. Normalization of CEA levels post-neoadjuvant therapy is a strong predictor of pathologic complete response in rectal cancer. J Gastrointest Surg. 2015 Jun; 19 (6): 1106–12. doi: 10.1007/s11605-015-2814-3.
12. Yang K.L., Yang S.H., Liang W.Y., Kuo Y.J., Lin J.K., Lin T.C., Chen W.S., Jiang J.K., Wang H.S., Chang S.C., Chu L.S., Wang L.W. Carcinoembryonic antigen (CEA) level, CEA ratio, and treatment outcome of rectal cancer patients receiving pre-operative chemoradiation and surgery. Radiat Oncol. 2013 Mar 1; 8: 43. doi: 10.1186/1748-717X-8-43.
13. Garland M.L., Vather R., Bunkley N., Pearse M., Bissett I.P. Clinical tumour size and nodal status predict pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2014 Mar; 29 (3): 301–7. doi: 10.1007/s00384-013-1821-7.
14. Lou Z., Meng R.G., Zhang W., Yu E.D., Fu C.G. Preoperative carcinoembryonic antibody is predictive of distant metastasis in pathologically T1 colorectal cancer after radical surgery. World J Gastroenterol. 2013 Jan 21; 19 (3): 389–93. doi: 10.3748/wjg.v19.i3.389.

15. Huh J.W., Kim H.R., Kim Y.J. Clinical prediction of pathological complete response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013 Jun; 56 (6): 698–703. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182837e5b.

16. Saito G., Sadahiro S., Ogimi T., Miyakita H., Okada K., Tanaka A., Suzuki T. Relations of Changes in Serum Carcinoembryonic Antigen Levels before and after Neoadjuvant Chemoradiotherapy and after Surgery to Histologic Response and Outcomes in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Oncology*. 2018 Dec 22; 94 (3): 167–175. doi: 10.1159/000485511.

17. 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. [Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanko Yu.S. Synthesis of fundamental and applied research is the basis for ensuring a high level of scientific results and their introduction into medical practice. *Radiation and Risk*. 2017; 26 (2): 26–40. (in Russian)].

Поступила/Received 17.05. 18
Принята в печать/Accepted 30.06.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Северская Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением «ин витро» радионуклидной диагностики, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: severskn@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 3999-8816. Author ID: 133049.

Ерыгин Дмитрий Валерьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: erigind@mail.ru SPIN-код: 3155-6227. Author ID: 149347.

Александров Юрий Владимирович, стажер отделения «ин витро» радионуклидной диагностики, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: roman.9920@yandex.ru.

Минаева Наталья Георгиевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения «ин витро» радионуклидной диагностики, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: minaeva65@mail.ru. SPIN-код: 5557-4671. Author ID: 798915.

Двинских Нина Юрьевна, кандидат медицинских наук, заведующая патолого-анатомическим отделением, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия). E-mail: dvinskih.patology@gmail.com. Author ID: 149539.

Новиков Николай Юльевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник патолого-анатомического отделения, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: tttravelll@yandex.ua. SPIN-код: 3712-1584. Author ID: 681538.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Natalya V. Severskaya, MD, PhD, Head of the Department of Nuclear Medicine In Vitro, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: severskn@mrrc.obninsk.ru.

Dmitriy V. Yerygin, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Radiation and Surgical Treatment of Abdominal Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: erigind@mail.ru.

Yuri V. Alexandrov, intern, Department of Nuclear Medicine In Vitro, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: roman.9920@yandex.ru.

Natalia G. Minaeva, PhD, Senior Researcher, Department of Nuclear Medicine In Vitro, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: minaeva65@mail.ru.

Nina Yu. Dvinskikh, MD, PhD, Head of Pathology and Anatomy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: dvinskih.patology@gmail.com.

Nikolay Yu. Novikov, MD, PhD, Senior Researcher, Pathology and Anatomy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: tttravelll@yandex.ua.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-67-71
УДК: 616.31-006.6-089.819.3

Для цитирования: Sarkar S., Baliga M., Chakraborty S., Jain S., Goswami A. Эффективность ночной интубации при операциях по поводу рака органов полости рта – ретроспективное исследование. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 67–71. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-67-71.

For citation: Sarkar S., Baliga M., Chakraborty S., Jain S., Goswami A. Efficacy of overnight intubation in oral oncological surgeries – a retrospective study. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 67–71. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-67-71.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОЧНОЙ ИНТУБАЦИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ РАКА ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА – РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

S. Sarkar, M. Baliga, S. Chakraborty, S. Jain, A. Goswami

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Manipal College of Dental Sciences,
Manipal Academy of Higher Education, Mangalore, India
Rao Road, Mangalore-575001, Karnataka, India. E-mail: maxfacssouvick@gmail.com

Аннотация

В послеоперационном периоде у больных со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области трахеостомия является самым распространенным методом, обеспечивающим проходимость воздушных путей. Осложнения трахеостомии побуждают врачей выбирать альтернативные методы, такие как субментальная интубация трахеи. Литературные данные об альтернативных трахеостомии методах при операциях по поводу опухолей органов полости рта ограничены. **Цель исследования** – выяснить, является ли использование ночной интубации более безопасной и рентабельной по цене, можно ли считать её альтернативой трахеостомии. **Материал и методы.** Исследование включало 30 больных раком органов головы и шеи (23 мужчины и 7 женщин) в возрасте 34–80 лет, которым была произведена внутриротовая резекция органов полости рта в большом объеме и односторонняя или двусторонняя шейная диссекция. Учитывались следующие параметры: возраст, пол, локализация опухоли, тип шейной диссекции, применение мандибулотомии/мандибулэктомии, тип реконструкции, продолжительность пребывания в реанимации, среднее время пребывания в больнице и классификация Маллампаи. Также велась регистрация послеоперационных осложнений, связанных с обеспечением проходимости дыхательных путей. **Результаты.** Ни один из 30 пациентов не нуждался в повторной интубации, и у них не возникало каких-либо респираторных дистрессов после экстубации. **Заключение.** Цель этого исследования заключалась в том, чтобы каждый хирург мог обдумать и взвесить свой выбор процедуры для конкретного больного и выступить в поддержку ночной интубации как эффективной альтернативы трахеостомии.

Ключевые слова: трахеостомия, ночная интубация, опухоли челюстно-лицевой области, послеоперационные осложнения.

EFFICACY OF OVERNIGHT INTUBATION IN ORAL ONCOLOGICAL SURGERIES A RETROSPECTIVE STUDY

S. Sarkar, M. Baliga, S. Chakraborty, S. Jain, A. Goswami

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Manipal College of Dental Sciences,
Manipal Academy of Higher Education, Mangalore, India
Rao Road, Mangalore-575001, Karnataka, India. E-mail: maxfacssouvick@gmail.com

Abstract

Objective. In the post-operative period of maxillofacial oncological operations, tracheostomy is the most commonly used method for securing the airway. These untoward complications made practitioners choose

alternative modalities like submental intubation, but literature support on alternatives to tracheostomy for oral oncologic cases is limited. The aim of this observational study is to ascertain whether the use of overnight intubation is a safer and cost-effective practice and if it can be considered an alternative to tracheostomy.

Material and methods. 30 patients, 23 males and 7 females in the age group of 34–80 years who underwent treatment for head and neck cancer with major intraoral resection and a unilateral or bilateral neck dissection were included in the study. The following variables were recorded: age, sex, site of tumour, type of neck dissection, use of mandibulotomy/ mandibulectomy, type of reconstruction, duration of stay in ICU, mean hospital stay and Mallampati classification. Postoperative complications, associated with the airway, if any, were recorded simultaneously. **Results.** None of the 30 patients required re-intubation nor did they develop any respiratory distress post extubation. **Conclusion.** The purpose of this study is to raise the conscience of every surgeon to cogitate his/her choice of procedure for his/her patients and advocate the use of overnight intubation, as it is a virtuous alternative to tracheostomy.

Key words: tracheostomy, overnight intubation, maxillofacial oncology, postoperative complications.

In the post-operative period of maxillofacial oncological surgeries, tracheostomy has been the mainstay for securing the airway [1, 2]. However, tracheostomy has reported 8–45 % complications, such as bleeding, surgical emphysema, pneumothorax, tracheo-esophageal fistula, failure to decannulate, among others [2, 3–5]. As reported by Mortan et al, 45 % patients who undergo head and neck surgery requiring tracheostomy, suffer pulmonary complications [6]. Rao et al. [7] adjudicate tracheostomy as one of the major risk element for pulmonary complications. Ong et al. [8] observed 47 patients who underwent head and neck surgery with tracheostomy, 37 reported complications, though they were administered prophylactic antibiotics. Recently, as a part of the ERAS (enhanced recovery after surgery) programs, restricting the use of tracheostomy to selected cases has been emphasized [9]. Therefore, the practitioners choose alternative modalities like submental intubation to prevent the untoward complications. However, literature support on alternative to tracheostomy for oral oncologic cases is limited [10]. In this study, an alternate regime to tracheostomy was employed, by overnight intubation of patients postoperatively, with subsequent review for swelling the next morning, which may result in airway compromise, in the absence of which, an extubation was performed. Therefore, the aim of this observational study is to ascertain whether the use of overnight intubation is a safer and cost-effective practice and if it can be considered an alternative to tracheostomy.

Material and methods

30 patients, 23 males and 7 females in the age group of 34–80 years who underwent treatment for head and neck cancer with major intraoral resection and a unilateral or bilateral neck dissection were included in the study. The endotracheal tube was retained in situ and the patient was observed overnight in the Intensive Care Unit (ICU) without a tracheostomy. The following variables were recorded: age, sex, site of tumour, type of neck dissection, use of mandibulotomy/ mandibulectomy, type of reconstruction, duration of stay in ICU, mean hospital stay and Mallampati

classification. Postoperative complications, associated with the airway, if any, were recorded simultaneously. Patients with a mean duration of hospital stay of 10 days (range 8–15 days), were considered.

Results

Thirty head and neck surgery cases, (23 males and 7 females) belonging to the age groups of 34–80 years with mean duration of hospital stay of 10 days (range 8–15 days) were taken into consideration. Table 1 shows the site of the tumour, table 2 shows Mallampati score, table 3 and 4 shows surgical intervention and neck dissection respectively and table 5 shows reconstruction technique used.

All the patients were intubated overnight nasotracheally. Nasal intubation using fiberoptic bronchoscopy was done for the patients with Mallampati Class 3 and 4. Post-surgery, the patients were kept intubated on fentanyl infusion for the first postoperative night. Dexamethasone 8 mg was administered intravenously at induction and 2 doses postoperatively, to all the patients. The next morning, a thorough examination of the site of resection, flap and the airway was done. The patients were extubated of the trachea. Thereafter, the patients were shifted to the Oral and Maxillofacial surgery ward, 4 hours after extubation when considered stable. None of the patients required re-intubation nor did they develop any respiratory distress. The patients also received saline nebulization 6th hourly for subsequent 2–3 days as well as chest physiotherapy, to avoid the clogging of upper and lower respiratory tract.

Discussion

Ensuing major intraoral resection and reconstruction, is the development of edema around the airway requisitioning the need for tracheostomy. Over the years, with the improvisation of surgical techniques and advances in anesthesia, surgeons started believing that tracheostomy could be replaced by overnight intubation with good patient compliance. Tracheostomy related complications are not uncommon [2, 5–10]. Chest infections being the most common among all [11]. It is a source of anxiety to patients and agony to their

Table 1

Depicts the site of the tumours

Site	Number of cases
Anterior tongue	4
Floor of the mouth	3
Mandible/ Alveolus	10
Buccal Mucosa	10
Maxilla	3

Table 2

Depicts Mallampati score

Mallampati score	Number of cases
Class 0	0
Class 1	4
Class 2	11
Class 3	12
Class 4	3

Table 3

Depicts Surgical technique used

Surgical Method	Number of cases
Composite Resection	15
Hemiglossectomy	4
Hemimandibulectomy with Wide Local excision	5
Segmental Resection	3
Subtotal maxillectomy	3

Table 4

Depicts Neck Dissection done

Neck Dissection	Number of cases
Functional Neck dissection (FND)	5
Radical Neck dissection (RND)	10
Supraomohyoid Neck dissection (SOHND)	15

Table 5

Depicts Reconstruction done

Reconstruction	Number of cases
Primary closure	2
PMMC	20
Nasolabial flap	6
Buccal pad flap and tongue flap	2

relatives or bystanders, and stands to be potentially life threatening, as well. It is noted that patients having tracheostomy-related complication spend a longer time in the ICU for recovery and thus have longer total hospital stay. Castling et al [2] reported that the patients who underwent tracheostomy spent a mean of 4 days in the ICU compared to other patients who spent a mean of 2 days. And the mean hospital stay was 25 days and 14 days for tracheostomy patients and other patients respectively. The mean duration of hospital stay for the patients included in this study was 11.5 days.

The routine use of tracheostomy remains undeterred even with the high complication rate. As per literature, considering the category of patients that were chosen for this study (neck dissection, major

intraoral resection, reconstruction with a free flap) a surgeon would have chosen the mundane method of tracheostomy as a treatment choice. Results from this study have shown that the management of airway can be safely carried out by leaving the endotracheal tube overnight in the immediate postoperative period, as an alternative to tracheostomy. Additionally, not performing a tracheostomy has benefits of a minimized operation time and hospital stay, making it conducive for a quick recovery. Patients find it easier to cough, communicate and clear secretions sooner, evading any untoward risks and 8–45 % morbidity connected to tracheostomy [12].

In view of the cost effectiveness, with the economic benefits of not using intensive care unit following

surgery, the additional cost of prolonged time in the operating room, tracheostomy kit, extended hospital stay and if complications occur, the associated expenditure with a multitude of antibiotics can be reconsidered [2]. The occurrence of a complication further, increases the demand of the allied health science professionals. Certainly, if overnight intubation is given preference over routine tracheostomy, the opportunities for trainees will be narrowed. However, continuing the practice with an elaborate and invasive procedure (such as tracheostomy) while a less morbid alternative (overnight intubation) is available, would at the same time be unethical. Concurrently, it is undebatable that tracheostomy will still be needed for patients who require prolonged intubation for major head and neck cancer and some other major surgical procedures.

The data was collected retrospectively for this study, which could be regarded as a foible, but the quality of data handling was refined. No control group was designated as overnight intubation offered a safe alternative making tracheostomy unjustified at least in cases which did not require periods of long intubation postoperatively. A future study could be pursued with direct comparison between two groups, who have undergone routine tracheostomy and those who have not, thus generating more data and numbers to facilitate the study.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Crosher R., Baldie C., Mitchell R.* Selective use of tracheostomy in surgery for head and neck cancer: an audit. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1997 Feb; 35 (1): 43–5.
2. *Castling B., Telfer M., Avery B.S.* Complications of tracheostomy in major head and neck cancer surgery: a retrospective study of 60 consecutive cases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1994 Feb; 32 (1): 3–5.
3. *Halfpenny W., McGurk M.* Analysis of tracheostomy-associated morbidity after operations for head and neck cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Oct; 38 (5): 509–12.
4. *Waldron J., Padgham N.D., Hurley S.E.* Complications of emergency and elective tracheostomy: a retrospective study of 150 consecutive cases. *Ann R Coll Surg Engl.* 1990 Jul; 72 (4): 218–20.
5. *Taicher S., Givol N., Peleg M., Ardekian L.* Changing indications for tracheostomy in maxillofacial trauma. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996 Mar; 54 (3): 292–5.
6. *Morton R.P., Mellow C.G., Dorman E.B.* Chest infection following head and neck surgery; a pilot study. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1990 Aug; 15 (4): 363–6.
7. *Rao M.K., Reilley T.E., Schuller D.E., Young D.C.* Analysis of risk factors for postoperative pulmonary complications in head and neck surgery. *Laryngoscope* 1992; 102: 45–7. doi: 10.1288/00005537-199201000-00008.

Conclusion

As surgeons, we should always contemplate over the routine procedures that we blindly follow while a less elaborate and less damaging alternative is available. Assessing the necessity of a surgical procedure should be a constant thought on the mind of a progressive surgeon with the highest precedence given to the wellbeing of the patient. Any procedure carried out should be clearly beneficial and the least invasive for the patient. At the end of this study, we strongly consider it wiser to carry out overnight intubation over tracheostomy.

The purpose of this study is to raise the conscience of every surgeon to cogitate his/her choice of procedure for his/her patients and advocate the use of overnight intubation, as it is a virtuous alternative to tracheostomy. We also suggest an assessment of each case individually for its requirement, rather than considering tracheostomy an automatic part of a patient's treatment plan. To conclude, mandatory unquestioned use of tracheostomy in every head and neck oncological case should be avoided and its use should be limited to the situations where overnight intubation is not feasible, prolonged duration of postoperative intubation is required or it is anticipated that return visits will be made by the patient.

8. *Ong S.K., Morton R.P., Kolbe J., Whitlock R.M., McIvor N.P.* Pulmonary complications following major head and neck surgery with tracheostomy: A prospective, randomized, controlled trial of prophylactic antibiotics. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 1084–7. doi: 10.1001/archotol.130.9.1084.

9. *Coyle M.J., Main B., Hughes C., Craven R., Alexander R., Porter G., Thomas S.* Enhanced recovery after surgery (ERAS) for head and neck oncology patients. *Clin Otolaryngol.* 2016 Apr; 41 (2): 118–26. doi: 10.1111/coa.12482.

10. *Scutz P., Hamed H.* Submental intubation versus tracheostomy in maxillofacial trauma patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Jul; 66 (7): 1404–9. doi: 10.1016/j.joms.2007.12.027.

11. *Niederman M.S., Ferranti R.D., Zeigler A., Merrill W.W., Reynolds H.Y.* Respiratory infection complicating long-term tracheostomy: the implication of persistent gram-negative tracheobronchial colonization. *Chest.* 1984 Jan 1; 85 (1): 39–44.

12. *Coyle M.J., Shrimpton A., Perkins C., Fasanmade A., Godden D.* First do no harm: should routine tracheostomy after oral and maxillofacial oncological operations be abandoned? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Dec; 50 (8): 732–5. doi: 10.1016/j.bjoms.2012.01.003.

Поступила/Received 03.04.18

Принята в печать/Accepted 03.05.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Souvik Sarkar, аспирант, отделение челюстно-лицевой хирургии, Манипальский стоматологический колледж, Манипальская академия высшего образования (Мангалор, Индия). E-mail: maxfacssouvik@gmail.com.

Mohan Baliga, профессор, отделение челюстно-лицевой хирургии, Манипальский стоматологический колледж, Манипальская академия высшего образования (Мангалор, Индия). E-mail: mohan.baliga@manipal.edu.

Subhagata Chakraborty, отделение челюстно-лицевой хирургии, Манипальский стоматологический колледж, Манипальская академия высшего образования (Мангалор, Индия). E-mail: subhagata.chakraborty7@gmail.com.

Shashank Jain, аспирант, отделение челюстно-лицевой хирургии, Манипальский стоматологический колледж, Манипальская академия высшего образования (Мангалор, Индия). E-mail: coolshashank.2008@gmail.com.

Antara Goswami, отделение челюстно-лицевой хирургии, Манипальский стоматологический колледж, Манипальская академия высшего образования (Мангалор, Индия). E-mail: subhagatachakraborty6@gmail.com.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Souvick Sarkar, Postgraduate, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Manipal College of Dental Sciences, Manipal Academy of Higher Education (Mangalore, India). E-mail: maxfacssouvick@gmail.com.

Mohan Baliga, Professor, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Manipal College of Dental Sciences, Manipal Academy of Higher Education (Mangalore, India). E-mail: mohan.baliga@manipal.edu.

Subhagata Chakraborty, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Manipal College of Dental Sciences, Manipal Academy of Higher Education (Mangalore, India). E-mail: subhagata.chakraborty7@gmail.com.

Shashank Jain, Postgraduate, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Manipal College of Dental Sciences, Manipal Academy of Higher Education (Mangalore, India). E-mail: coolshashank.2008@gmail.com.

Antara Goswami, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Manipal College of Dental Sciences, Manipal Academy of Higher Education (Mangalore, India). E-mail: subhagatachakraborty6@gmail.com.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Ахметзянов Ф.Ш., Хайруллин И.И., Газизов Р.А., Карамаликов С.А., Шаймарданов И.В. Организация работы отделения паллиативной медицинской помощи в Альметьевском филиале Республиканского клинического онкологического диспансера Министерства здравоохранения Республики Татарстан. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 72–76. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-72-76.

For citation: Ahmetzyanov F.Sh., Khayrullin I.I., Gazizov R.A., Karamalikov S.A., Shaimardanov I.V. Arrangement of work at palliative care department in Almet'yevsk branch of the Republican Clinical Oncological Dispensary of the ministry of health of the Republic of Tatarstan. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 72–76. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-72-76.

ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В АЛЬМЕТЬЕВСКОМ ФИЛИАЛЕ РЕСПУБЛИКАНСКОГО КЛИНИЧЕСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН

Ф.Ш. Ахметзянов^{1,2}, И.И. Хайруллин², Р.А. Газизов³, С.А. Карамаликов³, И.В. Шаймарданов²

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия¹

Россия, 420000, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: akhmetzyanov@mail.ru¹

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань, Россия²

Россия, 420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29. E-mail: rkod.mzrt@tatar.ru²

Альметьевский филиал ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер

Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Альметьевск, Россия³

Россия, 423461, г. Альметьевск, пр. Строителей, 30а. E-mail: almet-palliativ@yandex.ru³

Аннотация

В Российской Федерации запущенность онкологических заболеваний остаётся на высоком уровне и по некоторым локализациям может достигать 75 %. Улучшение качества жизни у таких пациентов является основной целью паллиативной медицины. Однако пока нет единой модели организации паллиативной медицинской помощи. **Целью исследования** явилось изучение результатов деятельности отделения паллиативной медицинской помощи Альметьевского филиала Республиканского клинического онкологического диспансера Республики Татарстан. **Материал и методы.** Паллиативная служба Республики Татарстан объединяет несколько учреждений, в том числе Альметьевский филиал Республиканского клинического онкологического диспансера, организованный в 2015 г. Исходя из численности населения Альметьевского района, функционирует две врачебные выездные бригады (1 врачебная бригада на 100 тыс. населения). **Результаты.** За 2016–17 гг. в домашних условиях паллиативная помощь оказана 1025 пациентам, выполнено 6625 посещений. Самыми частыми причинами обращения явились: болевой синдром с различной степенью выраженности (более 80 %), депрессия (более 80 %), диспептические нарушения (более 40 %), бессонница (25 %), одышка (22 %), нарушение сознания (5 %). В результате создания данной службы зафиксировано снижение количества выездов скорой медицинской помощи к пациентам, относящимся к IV клинической группе: по поводу сильной, нестерпимой боли – с 92 до 12 %, умеренной – с 75 до 6,6 %, легкой – с 6,7 до 0,3 %. На 28 % снизилась частота необоснованных госпитализаций этой категории больных. **Заключение.** Создание выездной службы в г. Альметьевске позволило улучшить качество оказания паллиативной помощи инкурабельным больным.

Ключевые слова: инкурабельные онкологические пациенты, паллиативная помощь, болевой синдром.

ARRANGEMENT OF WORK AT PALLIATIVE CARE DEPARTMENT IN ALMETYEVSK BRANCH OF THE REPUBLICAN CLINICAL ONCOLOGICAL DISPENSARY OF THE MINISTRY OF HEALTH OF TATARSTAN REPUBLIC

**F.Sh. Akhmetzyanov^{1,2}, I.I. Khayrullin², R.A. Gazizov³, S.A. Karamalikhov³,
I.V. Shaimardanov²**

Kazan State Medical University of Health Ministry of Russian Federation, Kazan, Russia¹

49, Butlerova Street, 420000-Kazan, Russia. E-mail: akhmetzyanov@mail.ru¹

Republican Clinical Cancer Center, Kazan, Russia²

29, Sibirsky Tract, 420029-Kazan, Russia. E-mail: rkod.mzrt@tatar.ru²

Almetievsk branch of Republican clinical oncological dispensary of the Ministry of Health of the Tatarstan Republic, Almetievsk, Russia³

30a, Stroiteley prospect, 423461-Almetievsk, Russia. E-mail: almet-palliativ@yandex.ru³

Abstract

In the Russian Federation, the incidence of cancer diagnosed at an advanced stage still remains high. A majority of patients (75 %) present with an advanced disease. The goal of palliative care is achievement of the best quality of life and relief of suffering of cancer patients. However, today there is no single model of palliative care. **The aim of the study** was to analyze the activities of the Department of Palliative Care of Almetievsky Branch of the Republican Clinical Oncology Center of the Republic of Tatarstan. **Material and methods.** The Palliative Service of the Republic of Tatarstan unites several institutions, including the Almetievsky branch of the Republican Clinical Oncological Dispensary, which was organized in 2015. Based on the population of Almetievsky region, there are two medical outreach teams. **Results.** Between 2016 and 2017, 1 025 patients received palliative care at home, and 6 625 visits were made. Pain syndrome was the most common reason for admission (more than 80 %) followed by depression (more than 80 %), disability disorders (more than 40 %), insomnia (25 %), dyspnea (22 %), and impaired consciousness (5 %). As a result of the creation of this service, a decrease in the number of ambulance visits to patients was recorded: from 92 to 12 % for the reason of severe intolerable pain, from 75 to 6.6 % due to moderate pain and from 6.7 to 0, 3 % due to mild pain. The incidence of unjustified hospital stay decreased by 28 %. **Conclusion.** Organization of the team of professionals involved in providing high-quality cancer care in Almetievsk helped to improve the quality of palliative care for incurable cancer patients.

Key words: incurable oncological patients palliative care, pain syndrome.

Несмотря на внедрение профилактических мер для охраны здоровья населения России, определение базисных решений высокотехнологичной помощи в соответствии с мировыми стандартами частота запущенных злокачественных новообразований (ЗНО) остается на высоком уровне [1]. Возможности лечения данных пациентов весьма ограничены, а ее эффективность остается низкой. Улучшение качества жизни таких пациентов является основной задачей паллиативной медицины [2]. Барселонская декларация призывает все государства мира включить паллиативную медицинскую помощь (ПМП) в национальные системы здравоохранения [3]. Федеральный закон № 323 ФЗ поставил ПМП в один ряд с первично-санитарной, специализированной и скорой медицинской помощью. Каждый гражданин Российской Федерации имеет право на получение бесплатной ПМП. Закон определяет ПМП как комплекс медицинских вмешательств, направленных на улучшение качества жизни неизлечимо больных людей. Однако нет единой модели

организации ПМП, в различных регионах она своя [4–7]. Паллиативная служба Республики Татарстан имеет уникальную региональную модель ПМП, на основе которой оказывается не только этот вид медицинской помощи, но и происходит концентрация urgentных пациентов с ЗНО в специализированном онкологическом учреждении [8–10].

Целью исследования явилась оценка результатов деятельности отделения паллиативной медицинской помощи (ОПМП) Альметьевского филиала (АФ) Республиканского клинического онкологического диспансера Республики Татарстан.

Материал и методы

Работа основана на результатах деятельности ОПМП с 2016 по 2017 г. Паллиативная служба Республики Татарстан (РТ) объединяет несколько учреждений, в том числе ОПМП АФ, который организован в 2015 г. [8].

В 1993 г. в г. Казани, в одном из первых субъектов Российской Федерации, на базе городского

Таблица 1

Динамика показателей запущенности и одногодичной летальности

Территория	Запущенность ЗНО				Одногодичная летальность			
	2007 г.	2010 г.	2015 г.	2016 г.	2007 г.	2010 г.	2015 г.	2016 г.
Республика Татарстан	33,9 %	32,3 %	30,2 %	29,5 %	31,7 %	28,7 %	26,5 %	27,9 %
Альметьевский район	37,3 %	36,2 %	33,6 %	32,4 %	33,9 %	29,1 %	28,6 %	29,9 %

Таблица 2

Структура заболеваний пациентов, которым оказывалась паллиативная помощь

Годы	Колоректальный рак	Рак легких	Рак желудка	Рак простаты	Другие ЗНО
2016 г.	17 %	16 %	12 %	11 %	44 %
2017 г.	16 %	15 %	12 %	13 %	44 %

онкологического диспансера была создана скорая онкологическая помощь, в 1999 г. – отделение паллиативной медицинской помощи, которое явилось основой для организации паллиативной медицинской помощи на базе Альметьевского филиала Республиканского клинического онкологического диспансера [8].

В штат ОПМП входят заведующий отделением, врач-онколог – 1, старшая медицинская сестра – 1, медицинский психолог – 1, средний медицинский персонал – 4, водители – 2, диспетчер – 1. Исходя из численности населения Альметьевского района, были организованы две врачебные выездные бригады, осуществляющие медицинскую помощь на территории города и района (1 врачебная бригада на 100 тыс. населения). Деятельность отделения осуществляется за счет внутренних резервов онкологического диспансера и не замещает структуры первичного звена.

Врачи общей практики (семейные врачи), врачи-терапевты, врачи-онкологи поликлиник и фельдшеры ФАПов могут сообщать пациентам контактные данные ОПМП для вызова патронажной службы при наличии заключения из онкологического диспансера об инкурабельности заболевания и необходимости симптоматического и обезболивающего лечения.

Основными задачами отделения являются: создание оптимальных условий для инкурабельных онкологических больных и оказание им квалифицированной паллиативной медицинской и консультативной помощи; выписка нормативной документации; проведение детоксикационной терапии, нутритивной поддержки; лечебная и паллиативная химиотерапия по типу «стационар на дому»; психологическая помощь.

Важную роль в организации восстановительного лечения инкурабельных пациентов играет лечение пациентов как в условиях специализированного онкологического отделения, так и в амбулаторных условиях. Особое внимание уделяется профилактике и лечению депрессии, которая является результатом эмоционального истощения. С целью адаптации пациентов и их родственников

медицинским психологом осуществляется психологическая поддержка.

В Альметьевском районе онкологические заболевания занимают второе место среди причин смертности населения. На конец 2017 г. на диспансерном учете состояло 4 954 пациента с ЗНО, из них 1 073 – с новообразованиями III–IV стадии. С 2009 г. отмечается неуклонный рост заболеваемости ЗНО, в 2017 г. этот показатель составляет 401,8 чел. на 100 тыс. населения (в Республике Татарстан – 400,3 на 100 тыс. населения). Показатель запущенности в 2016 г. составил 32,4 %, что выше, чем по РТ, но значительно ниже по сравнению с предыдущими годами. Одногодичная летальность в 2016 г. составила 29,9 % с устойчивой тенденцией к снижению, начиная с 2007 г. (табл. 1).

Результаты

В 2016–17 г. в домашних условиях паллиативная помощь оказана 1 025 пациентам, выполнено 6 625 посещений. Средний возраст пациентов составил 62 года. Самыми частыми причинами обращения явились: болевой синдром с различной степенью выраженности (более 80 %), депрессия, диспептические нарушения, бессонница, одышка, нарушение сознания. Более половины обращений было от пациентов, страдающих колоректальным раком, раком желудка, раком легких, раком простаты (табл. 2).

В дополнение посещений на дому ПМП оказывается в условиях специализированного стационара. В 2016 г. в условиях круглосуточного стационара паллиативное хирургическое лечение проведено 12 пациентам, комплексное лечение (хирургическое, лучевое и химиотерапевтическое) – 10, комбинированное (хирургическое с лучевой терапией, хирургическое с химиотерапией) – 34 больным. В дневном стационаре паллиативную химиотерапию получили 6 пациентов.

За период деятельности ОПМП АФ зафиксировано снижение количества выездов скорой медицинской помощи к пациентам, относящимся к IV клинической группе: по поводу сильной нестерпимой боли с 92 до 12 %, умеренной – с 75

до 6,6 %, легкой – с 6,7 до 0,3 %. На 28 % снизилась частота необоснованных госпитализаций в стационар этой категории больных. В 2017 году в 1,9 раза увеличена выписка трансдермальной терапевтической системы (ТТС) фентанила, что исключило возникновение прорывных болей у пациентов.

В ходе проведенного социологического исследования в Альметьевском районе выявлено, что население города было недостаточно информировано о паллиативной медицинской помощи инкурабельным больным (9,5 % в 2015 г., 18 % – в 2016 г.). В связи с этим проводится просветительная работа среди населения города и района. С января 2017 г. проводится обучение основам паллиативной медицинской помощи инкурабельным больным по программе подготовки специалистов среднего звена и последиplomной подготовки на базе Альметьевского медицинского колледжа.

Обсуждение

В ряде исследований показано, что раннее начало оказания паллиативной помощи пациентам с запущенной стадией рака приводит к улучшению качества и увеличению продолжительности жизни [2, 11]. Лечение инкурабельных пациентов со злокачественными новообразованиями остается общероссийской проблемой, создание паллиативной службы частично решает данную проблему в Республике Татарстан и Альметьевском районе в

частности. Осуществляется оказание помощи близким родственникам больных, решение множества сложных проблем, в том числе медицинских, проблем ухода, психологических проблем, связанных с тяжелым заболеванием и с трудностями в установлении контакта с ними, социальных проблем, что значительно облегчает организацию жизни семьи. С развитием ОПМП стало возможным обучение врачей различных специальностей и врачей, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, методам обезболивания, принципам подбора наркотических лекарственных препаратов при болях различной интенсивности, в том числе проводятся школы обезболивания для родственников [12]. Функционирование ОПМП значительно снизило нагрузку на врачей-терапевтов общей практики и скорой медицинской помощи.

Перспективы развития ПМП и повышение ее качества связаны с внедрением методов домашнего парентерального питания и развитием IT-технологий в паллиативной помощи.

На сегодняшний день остается нерешенной проблема оказания ПМП в других районах республики, таких крупных городах, как Набережные Челны и Нижнекамск. В районах республики 42 % больных с ЗНО не охвачены службой ПМП (они там не организованы). Расширение зоны обслуживания позволит оказать паллиативную медицинскую помощь большему количеству населения юго-восточного региона Республики Татарстан.

ЛИТЕРАТУРА/REFEREBCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М., 2016. 236. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of oncological assistance to the population of Russia in 2015. Moscow, 2016. 236. (in Russian)].
2. Temel J.S., Greer J.A., Admane S., Gallagher E.R., Jackson V.A., Lynch T.J., Lennes I.T., Dahlin C.M., Pirl W.F. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 10; 29 (17): 2319–26. doi: 10.1200/JCO.2010.32.4459.
3. Новиков Г.А., Чисов В.И. Паллиативная помощь онкологическим больным. М., 2006. 192. [Novikov G.A., Chisov V.I. Palliative care for cancer patients. Moscow, 2006. 192. (in Russian)].
4. World Health Organization Definition of Palliative Care [Internet]. URL: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en> (cited 23 March 2012).
5. Boyd K., Murray S.A. Recognising and managing key transitions in end of life care. *BMJ*. 2010 Sep 16; 341: c4863. doi: 10.1136/bmj.c4863.
6. Gómez-Batiste X., Martínez Muñoz M., Blay C., Espinosa J., Conzel J.C., Ledesma A. Identifying needs and improving palliative care of chronically ill patients: a community-oriented, population-based, public-health approach. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2012 Sep; 6 (3): 371–8. doi: 10.1097/SPC.0b013e328356aaed.
7. Partridge A.H., Seah D.S., King T., Leighl N.B., Hauke R., Wolins D.S., Von Roenn J.H. Developing a service model that integrates palliative care throughout cancer care: the time is now. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 10; 32 (29): 3330–6. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8149.
8. Ахметзянов Ф.Ш., Шаймарданов И.В., Шайхутдинов Н.Г., Егоров В.И. Опыт оказания неотложной и паллиативной медицинской помощи онкологическим больным в ГАУЗ РКОД МЗ РТ. Поволжский онкологический вестник. 2017; 4 (31): 35–39. [Akhmetzyanov F.Sh., Shaymardanov I.V., Shaykhutdinov N.G., Egorov V.I. Experience of emergency and palliative medical care to the oncological patients in The Tatarstan Cancer Center. *Oncology Bulletin of the Volga region*. 2017; 4 (31): 35–39. (in Russian)].
9. Ахметзянов Ф.Ш., Валиев Н.А., Егоров В.И., Бикбов Б.Ш. Тактика экстренного хирургического лечения при обтурационной кишечной непроходимости, обусловленной колоректальным раком. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28 (1): 99–106. [Akhmetzyanov F.Sh., Valiyev N.A., Egorov V.I., Bikbov B.Sh. Approach at the emergency surgery at obturation ileus in colorectal cancer patient. *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28 (1): 99–106. (in Russian)].
10. Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И. Оптимизация хирургического лечения пациентов после обструктивных резекций толстой кишки. Новости хирургии. 2017; 25 (5): 488–493. [Akhmetzyanov F.Sh., Egorov V.I. Optimization of surgical treatment of patients after obstructive resections of the colon. *News of Surgery*. 2017; 25 (5): 488–493. (in Russian)] doi: 10.18484/2305-0047.2017.5.488.
11. Zimmermann C., Swami N., Krzyzanowska M., Hannon B., Leighl N., Oza A., Moore M., Rydall A., Rodin G., Tannock I., Donner A., Lo C. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 May 17; 383 (9930): 1721–30. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62416-2.
12. Хетагурова А.К. Паллиативная помощь: Медико-социальные и организационные аспекты. М., 2011. 329. [Khetagurova A.K. Palliative care: Medico-social and organizational aspects. Moscow, 2011. 329. (in Russian)].

Поступила/Received 16.11.17
Принята в печать/Accepted 20.08.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (г. Казань, Россия). E-mail: akhmetzyanov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4516-1997.

Хайруллин Ильдар Индусович, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора Международного медицинского кластера, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (г. Казань, Россия). E-mail: rkod.mzrt@tatar.ru. ORCID: 0000-0002-7794-2982.

Газизов Рустем Азатович, заведующий отделением паллиативной медицинской помощи № 2, врач-онколог Альметьевского филиала ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (г. Альметьевск, Россия). E-mail: almet-palliativ@yandex.ru.

Карамаликов Сергей Александрович, главный врач Альметьевского филиала ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (г. Альметьевск, Россия). E-mail: almet-rkod@yandex.ru.

Шаймарданов Ильсур Васильевич, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части, главный внештатный специалист по паллиативной помощи Министерства здравоохранения Республики Татарстан, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (г. Казань, Россия). E-mail: shaimardanov@tatar.ru. ORCID: 0000-0002-0156-4516.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Foat Sh. Akhmetzyanov, MD, Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Kazan State Medical University; Republican clinical oncological dispensary of the Ministry of Health of the Tatarstan Republic (Kazan, Russia). E-mail: akhmetzyanov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4516-1997.

Ildar I. Khayrullin, MD, PhD, Head Physician of the Almet'yevsk branch Republican clinical oncological dispensary of the Ministry of Health of the Tatarstan Republic (Kazan, Russia). E-mail: rkod.mzrt@tatar.ru. ORCID: 0000-0002-7794-2982.

Rustem A. Gazizov, MD, Head of the palliative care department № 2, oncologist of the Almet'yevsk branch Republican clinical oncological dispensary of the Ministry of Health of the Tatarstan Republic (Almet'yevsk, Russia). E-mail: almet-palliativ@yandex.ru.

Sergey A. Karamalikhov, MD, Chief Physician of Almet'yevsk branch of Almet'yevsk branch Republican clinical oncological dispensary of the Ministry of Health of the Tatarstan Republic (Almet'yevsk, Russia). E-mail: almet-rkod@yandex.ru.

Ilsur V. Shaimardanov, MD, PhD, Deputy Chief Medical Officer, Chief Freelance Specialist for Palliative Care of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia). E-mail: shaimardanov@tatar.ru ORCID: 0000-0002-0156-4516.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-77-86

УДК: 616.61-006.6-036

Для цитирования: Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Шаньгина О.В. Факторы риска почечно-клеточного рака. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 77–86. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-77-86.

For citation: Zaridze D.G., Mukeria A.F., Shangina O.V. Risk factors for renal cell carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 77–86. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-77-86.

ФАКТОРЫ РИСКА ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

Д.Г. Заридзе, А.Ф. Мукерия, О.В. Шаньгина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России, г. Москва, Россия

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: dgzaridze@crc.umos.ru

Аннотация

Доказанными факторами риска спонтанного, т.е. не наследственного, почечно-клеточного рака (ПКР) являются курение, избыточный вес, ожирение, гипертония, некоторые профессиональные факторы, экспозиция к пестицидам и трихлорэтилену. Факторы образа жизни, например курение, не только повышают риск развития ПКР, но и влияют на выживаемость больных с этим заболеванием. Так, например, риск смерти от неонкологических причин у продолжающих курить больных ПКР в два раза выше по сравнению с никогда не курившими больными, а риск развития второй опухоли у продолжавших курить больных ПКР более 20 сигарет в день в 5 раз выше, чем у некурящих пациентов. В этиологии спонтанного ПКР важную роль играет низкопенетрантный генетический полиморфизм, который в отличие от высокопенетрантных мутаций встречается довольно часто. Однако риск развития рака, ассоциированный с этим типом наследственности, невысок. Тем не менее большинство опухолей человека развиваются в результате комбинированного эффекта большого числа генов с низкой пенетрацией, т.е. имеют полигенную этиологию. В этиологии этих опухолей важную роль играют экзогенные факторы: имеет место взаимодействие наследственности и факторов образа жизни и окружающей среды. Молекулярно-эпидемиологические исследования, основанные на предварительной гипотезе, показали, что полиморфизм некоторых генов, например семейства глутатион-S-трансфераз, влияет на риск ПКР. В результате полногеномных исследований идентифицированы около 20 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) высокого риска, которые, впрочем, объясняют лишь 10 % риска семейных случаев ПКР. Размер самых крупных исследований, которые включают многие тысячи наблюдений, позволяет выявить лишь 80 % от основных, часто встречающихся аллельных вариантов (с частотой минорных аллелей $>0,2$), которые повышают риск ПКР в 1,2 и более раз. В то же время для выявления полиморфных вариантов с меньшим эффектом на риск ПКР, с частотой минорных аллелей $<0,1$, размер выборки должен быть значительно больше. Скорее всего, этот тип вариантов содержит больше ОНП повышенной предрасположенности к развитию ПКР и их предстоит открыть. Будущие исследования, направленные на идентификацию однонуклеотидных полиморфизмов высокого риска, приведут к лучшему пониманию биологии ПКР и будут способствовать разработке новых направлений профилактики, ранней диагностики и лечения этого заболевания.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, факторы образа жизни, генетический полиморфизм, однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), полногеномные исследования.

RISK FACTORS FOR RENAL CELL CARCINOMA

D.G. Zaridze, A.F. Mukeria, O.V. Shangina

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

24, Kashirskoye Shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: dgzaridze@crc.umos.ru

Abstract

Smoking, overweight, obesity, hypertension, occupational exposures to pesticides, specifically to trichloroethylene are considered causal risk factors for sporadic i.e. non-hereditary renal cell cancer (RCC). Some of these factors not only increase the risk of RCC but also affect the survival of patients. For example, in patients with RCC who continue smoking, the risk of dying from other causes is twice as high as in patient who quit smoking. The risk of second cancer is 5 times higher in patients who continue smoking 20 or more cigarettes per day than in non-smokers. The low penetrance polymorphism is an important factor in etiology of sporadic RCC, which contrary to high penetrance mutations is a common event. However, the risk associated with this type of inheritance is quite low. The majority of sporadic RCC have polygenic etiology. They develop as a result of combined effect of large number of low penetrance genetic susceptibility genes (genetic polymorphism). Environmental factors play a decisive role in causation of sporadic RCC. The interplay of exposures to environmental risk factors and genetic susceptibility of exposed individuals is believed to influence the risk of developing sporadic RCC. The studies in molecular epidemiology based on candidate gene approach have shown that polymorphisms of certain genes, for example glutathione-S-transferase family genes, are associated with RCC. The genome wide association studies identified about twenty loci with single nucleotide polymorphism (SNPs) affecting the risk of RCC. However the risk loci so far identified for RCC account for only about 10 % of the familial risk of RCC. The power of largest studies which include many thousands of observations allow to detect 80 % of the major common loci (with minor allele frequency – MAF>0.2) conferring risk ≥ 1.2 . However, for detecting alleles with smaller effects and/or MAF<0.1, more studies with larger sample size are needed. By implication, variants with such profiles probably represent a much larger class of susceptibility loci for RCC and hence a large number of variants remain to be discovered. Future investigation of the genes targeted by the risk SNPs is likely to yield increased insight into biology of RCC and will lead to new approaches for prevention, early detection and treatment.

Key words: renal cell carcinoma, lifestyle factors, genetic polymorphism, single nucleotide polymorphism (SNP), full genomic research.

Рак почки представлен двумя основными гистогенетическими формами: почечно-клеточным и переходно-клеточным раком. Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет более 90 % рака почки. Доминирующим гистологическим типом ПКР является светлоклеточный рак (80–85 %). В развитых странах заболеваемость раком почки достаточно высока и продолжает расти [1]. В России рак почки входит в десятку наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей. В 2016 г. раком почки в России заболело 27 000 человек. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости мужчин равен 13,8 на 100 000 населения, составляя 5 % от всей заболеваемости злокачественными опухолями мужского населения России. Заболеваемость среди женщин равна 7,5 на 100 000 населения, или 3,3 % от заболеваемости всеми злокачественными опухолями [2]. Заболеваемость раком почки в России с 1990 по 2016 г. выросла с 5,5 до 13,8 среди мужчин и с 2,8 до 7,3 среди женщин. При этом смертность стабильна и даже несколько снизилась. В 2016 г. показатель смертности от рака почки был равен 5,6 на 100 000 населения среди мужчин и 1,9 на 100 000 населения среди женщин [2]. Прогноз при ранних формах достаточно благоприятен. В США 75 % больных живут более 5 лет. В то же время показатель 5-летней выживаемости больных с отдаленными метастазами не превышает 10 % [3].

Доказанными факторами риска спонтанного, т.е. не наследственного, ПКР являются курение, избыточный вес и ожирение, гипертония, некоторые

профессиональные факторы [1, 4]. В этиологии спонтанного ПКР важную роль играет низкопенетрантный генетический полиморфизм, который, в отличие от высокопенетрантных мутаций, встречается довольно часто. Однако риск развития рака, ассоциированного с этим типом наследственности, невысок. Тем не менее большинство опухолей человека развиваются в результате комбинированного эффекта большого числа генов с низкой пенетрацией, т.е. имеют полигенную этиологию. В этиологии этих опухолей важную роль играют экзогенные факторы, т.е. имеет место взаимодействие (interaction) эндогенных (наследственных) и экзогенных факторов (факторов образа жизни и окружающей среды). Имеющиеся данные указывают на то, что при отсутствии экспозиции к канцерогенному фактору наличие или отсутствие генетической предрасположенности не влияет (или влияет незначительно) на риск развития злокачественной опухоли [5–7].

В данном обзоре мы рассмотрим факторы риска спорадического, т.е. не наследственного, ПКР.

Факторы образа жизни

Курение

Причинная связь между курением и риском развития ПКР выявлена во многих эпидемиологических исследованиях. Атрибутивный риск ПКР, связанный с курением, составляет 29 % у мужчин и 15 % у женщин [8]. По данным разных исследований, курение повышает риск заболевания в 1,5–3 раза. Так, в когортном эпидемиологическом

исследовании, включающем 211 005 курящих и столько же некурящих лиц, проведенном в Великобритании, риск ПКР у мужчин-курильщиков был повышен на 26 % (ОР 1,26, 95 % ДИ 1,00–1,58) [9]. Кроме того, была выявлена дозозависимая связь между курением и риском ПКР: показатели риска заметно увеличивались в зависимости от количества выкуриваемых в день сигарет и от стажа (количества лет) курения. В частности, метаанализ 24 эпидемиологических исследований показал, что относительный риск ПКР у мужчин, выкуривающих 1–9 сигарет в день, равен 1,6 (95% ДИ 1,21–2,12), 10–20 сигарет в день – 1,83 (95 % ДИ 1,30–2,57), а у тех, кто выкуривал более 21 сигареты в день, – 2,03 (95 % ДИ 1,51–2,74). У женщин соответствующие показатели риска составили 0,98 (95 % CI=0,71–1,35), 1,38 (95 % CI=0,90–2,11) и 1,58 (95 % CI=1,14–2,20) соответственно [10]. В этом же метаанализе было показано, что прекращение курения приводит к снижению риска ПКР через 10 лет и более. Пассивное курение также повышает риск развития ПКР. Метаанализ 6 эпидемиологических исследований [11], в которых изучалось влияние пассивного курения на риск ПКР среди никогда не куривших, показал статистически достоверное повышение риска (ОР 1,33, 95 % ДИ 1,04–1,70).

В последние годы внимание исследователей направлено на изучение влияния курения на выживаемость пациентов с ПКР, риск развития у них второй опухоли, прогрессирования заболевания, эффективность лечения. Результаты этих исследований доказывают, что прогноз у больных, которые продолжали курить после постановки диагноза, был значительно хуже по сравнению с некурящими больными. Так, например, анализ 3 179 больных с ПКР показал, что риск развития второй табакозависимой опухоли у прооперированных больных, продолжавших курить более 20 сигарет в день, был в 5,3 раза выше (95 % ДИ 2,55–11,1), чем у некурящих пациентов [12]. В другом исследовании было установлено отрицательное влияние курения на общую выживаемость больных с ПКР [13]. Риск смерти от неонкологических причин был почти в два раза выше по сравнению с никогда не курившими больными (ОР=1,93, 95 % ДИ 1,29–2,88).

Ожирение и чрезмерный вес

Непосредственной причиной более 40 % случаев ПКР в США и более 30 % в странах Европы являются избыточный вес и ожирение. В 2016 г. рабочая группа Международного агентства по изучению рака (МАИР) пришла к заключению, что избыточный вес (индекс массы тела (ИМТ) 25,0–29,9 кг/м²) и ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) повышают риск развития ПКР [14]. Основанием для такого вывода послужил метаанализ, который обобщил все предыдущие исследования, включающие более 9 млн участников 21 когортного исследования и 15 144 случая ПКР [15]. Показатель относитель-

ного риска для участников с избыточным весом составил 1,28 (95 % ДИ 1,24–1,33), а с ожирением – 1,77 (95% ДИ 1,68–1,83) по сравнению с группой участников с нормальным ИМТ. Причем эта статистически достоверная связь носила дозозависимый характер: величина относительного риска увеличивалась на 4 % с увеличением ИМТ на каждую единицу кг/м² (p=0,000). В исследовании методом случай-контроль, проведенном в России и других странах Восточной и Центральной Европы, причинная связь между ожирением и раком почки была установлена только для мужчин [16]. Кроме того, был выявлен статистически достоверный тренд в зависимости от увеличения ИМТ (p=0,001) с максимальным показателем риска при ИМТ ≥ 35 кг/м² (ОР=1,72, 95 % ДИ 1,01–2,94).

Известно, что увеличение ИМТ повышает уровень свободного инсулиноподобного фактора роста-1, что способствует стимуляции пролиферации почечных клеток и ингибированию апоптоза. Ожирение также способствует росту уровня свободного эстрадиола, который, в свою очередь, влияет на пролиферацию и рост почечных клеток [15].

Ожирение и избыточный вес являются не только факторами риска развития ПКР, но и влияют на выживаемость больных с этим заболеванием. В некоторых исследованиях наблюдалась обратная связь между ожирением в момент постановки диагноза и выживаемостью больных с ПКР, что принято называть «парадоксом ожирения» [17]. Было показано, что онкоспецифическая выживаемость после радикальной операции у пациентов с ожирением составляла 94,7 %, а для пациентов, не страдающих ожирением, – 74,8 % (p=0,06), причем протективный эффект ожирения усиливался с ростом ИМТ. В то же время у больных с ожирением чаще встречались послеоперационные осложнения.

Однако результаты последних исследований, посвященных этой проблеме, объясняют «парадокс ожирения» некорректным выбором величины показателя ИМТ для определения ожирения. Необходимо учитывать, что эта величина условна и не отражает соотношение подкожного, висцерального жира и скелетных мышц. Поэтому было предложено использовать для оценки влияния ожирения на риск рака почки индекс висцеральной жировой ткани (VATI) и индекс подкожной жировой ткани (SATI). В настоящий момент известны только несколько работ, посвященных изучению влияния VATI и SATI на выживаемость больных ПКР, и их результаты противоречивы [18].

Гипертония и сахарный диабет

Метаанализ эпидемиологических исследований, включавший более 8 тыс. пациентов с диагнозом ПКР, показал, что наличие в анамнезе артериальной гипертензии (АГ) статистически достоверно повышало риск ПКР (95 % ДИ 1,46–1,90)

[19]. Кроме того, была установлена дозозависимая связь между АГ и риском ПКР. Отмечалось, что каждое увеличение систолического и диастолического артериального давления на 10 мм рт. ст. было связано с увеличением риска заболеть раком почек на 10 % ($p < 0,001$) и 22 % ($p = 0,001$) соответственно. Подтверждение этиологической связи между АГ и ПКР было получено и в центральноевропейском исследовании, которое упоминалось выше [16]. Так, повышенный риск наблюдался у пациентов, которые сообщили о наличии в анамнезе гипертонии более чем за 2 года до постановки диагноза ПКР по сравнению с теми, у кого гипертонии в анамнезе отмечено не было ($OR = 1,25$; 95 % ДИ 1,06–1,49). Эффект АГ на развитие ПКР был более заметным у женщин ($OR = 1,47$; 95 % ДИ 1,11–1,95), чем у мужчин. По результатам этого исследования атрибутивный риск АГ для ПКР составил почти 10 %. Результаты нескольких последних исследований показали статистически достоверную связь между АГ и ПКР независимо от курения и ИМТ [19, 20].

Данные о связи ПКР с сахарным диабетом противоречивы. В ранних исследованиях было установлено, что у людей с сахарным диабетом риск заболеть ПКР повышен в 2 раза [21]. В исследовании была выявлена значимая разница между частотой сахарного диабета среди пациентов с ПКР по сравнению с общей популяцией, составляющая 19,7 и 12,8 % соответственно. В обзоре, посвященном проблеме сахарного диабета у пациентов с ПКР, приводятся данные, свидетельствующие, что наличие диабета в анамнезе ухудшает прогноз ПКР, повышая риск рецидивов и увеличивая вероятность возникновения отдаленных метастазов, что приводит к снижению общей и онкоспецифической выживаемости. Более того, сахарный диабет является независимым прогностическим фактором развития рецидива ПКР у пациентов с ожирением [22].

Прием некоторых лекарственных препаратов

Результаты исследований, в которых изучалось влияние антигипертензивных препаратов на риск ПКР, противоречивы. Однако анализ исследований последних лет, в которых изучалась связь различных типов антигипертензивных препаратов с риском ПКР, независимо от наличия диагноза гипертонии, позволил сделать заключение, что имеющиеся данные о причинно-следственной связи между применением антигипертензивных препаратов и риском ПКР неубедительны [23].

Результаты эпидемиологических исследований, в которых изучалась роль анальгетиков в развитии ПКР, также противоречивы. Однако на основании последнего американского эпидемиологического исследования можно сделать вывод о наличии причинной связи между приемом ацетаминофена и риском развития ПКР; аспирин или НСВП на

риск ПКР не влияют. Более того, прием аспирина, скорее всего, снижает риск ПКР [24]. В литературе встречаются разрозненные сведения, касающиеся влияния некоторых других лекарственных средств на риск ПКР. Becker et al. установили, что ни метформин, ни прием других антидиабетических препаратов не влияют на риск ПКР [25]. В другой работе показано, что использование оральных контрацептивов, особенно в течение продолжительного времени, снижает риск развития ПКР [26], а по данным Nayon, прием статинов увеличивают общую выживаемость при ПКР [27].

Потребление алкоголя

У лиц, употребляющих алкоголь, риск ПКР ниже, чем у непьющих людей ($OR = 0,85$, 95 % ДИ 0,80–0,92). Однако протективный эффект алкоголя имеет место только при употреблении низких (0,01–12,49 г в день) и средних (12,5–49,9 г в день) доз алкоголя. Снижение риска было статистически значимо и после корректировки результатов в зависимости от статуса курения, ИМТ и наличия гипертонии в анамнезе [28]. В 2015 г. опубликованы результаты метаанализа когортных эпидемиологических исследований, посвященных изучению влияния алкоголя на риск ПКР [29]. Показано, что употребление алкоголя, соответствующее 5 г спирта в день, снижает риск ПКР на 5 % у мужчин и на 9 % у женщин. Влияние алкоголя зависело от типа напитка. Так, у женщин риск достоверно снижался при употреблении вина ($OR = 0,82$, 95 % ДИ 0,73–0,91), а у мужчин при употреблении пива и крепких спиртных напитков ($OR = 0,87$, 95 % ДИ 0,83–0,91 и $OR = 0,95$, 95 % ДИ 0,92–0,99 соответственно). Анализ когортного исследования, проведенного в США сотрудниками Национального института рака и насчитывающего более 150 000 участников, подтвердил, что потребление алкоголя снижает риск ПКР как у мужчин, так и у женщин и не зависит от типа алкогольного напитка. Корректировка данных с учетом статуса курения показала, что протективный эффект алкоголя наблюдается у курильщиков ($OR = 0,51$, 95 % ДИ 0,36–0,73), но не у некурящих лиц ($OR = 1,08$, 95 % ДИ 0,66–1,76) [30].

Питание

Роль питания в этиологии ПКР остается неясной, несмотря на достаточно большое число эпидемиологических исследований, посвященных этой проблеме. Некоторые из них показали, что диета с преобладанием красного мяса (говядина, свинина, баранина, конина, козье мясо) и обработанных мясных продуктов (включая ветчину, бекон, колбасы; фарш и готовые продукты из него) приводит к повышению риска ПКР. Так, Rohrmann et al. [31] отметили статистически значимое повышение риска ПКР у женщин, часто употребляющих в пищу красное мясо и продукты из переработанного мяса ($OR = 1,35$, 95 % ДИ 1,14–1,62 и $OR = 1,78$, 95 % ДИ 1,05–3,03 соответственно). В исследовании, выпол-

ненном в странах Центральной Европы, включая Россию, было показано, что употребление молока (ОР=1,46, 95 % ДИ 1,15–1,84) и йогурта (ОР=1,34, 95 % ДИ 1,07–1,67), а также мяса в большом количестве (ОР=1,27, 95 % ДИ 1,06–1,51) повышает риск ПКР. В то же время употребление в пищу всех видов овощей (ОР=0,64, 95 % ДИ 0,51–0,80) и особенно крестоцветных (ОР=0,68, 95 % ДИ 0,55–0,84) снижало риск ПКР более чем на 30 % [32]. Дальнейший анализ этого исследования показал, что концентрация циркулирующих в крови витамина В6 и D3 на момент постановки диагноза является дополнительным прогностическим маркером общей выживаемости пациентов с ПКР. Так, риск смерти от ПКР был в 3 раза ниже у пациентов с самым высоким уровнем концентрации в крови витамина В6 (ОР=0,22, 95 % ДИ 0,11–0,46). А высокий уровень D3 – с пониженным риском смерти от всех причин (ОР=0,57, 95 % ДИ 0,34–0,97) [33, 34].

Профессиональные факторы

Трихлорэтилен (ТХЭ), по данным МАИР, является доказанным канцерогеном для человека (группа 1) [35]. Этот агент широко используется в разных отраслях промышленности, в основном для обезжиривания металлических деталей. Несмотря на то, что промышленное использование ТХЭ постепенно сокращается, он остается главным загрязняющим элементом в местах захоронения промышленных отходов и обнаруживается в низких концентрациях в источниках питьевой воды во всем мире. Эпидемиологические исследования выявили связь между экспозицией к ТХЭ с риском развития ПКР [36]. В многоцентровом международном исследовании, проведенном в нескольких странах Центральной Европы, в том числе в России, был выявлен повышенный риск ПКР у рабочих, профессионально контактировавших с ТХЭ (ОР=1,63, 95 % ДИ 1,04–2,54). На показатели риска влиял уровень экспозиции к ТХЭ: риск ПКР возрастал с увеличением уровня экспозиции к ТХЭ ($p=0,02$) [37]. В том же исследовании внимание ученых привлекли и другие потенциально канцерогенные вещества, которые могли влиять на риск ПКР. В частности, сообщалось о статистически значимой связи риска ПКР с экспозицией к свинцу (ОР=1,55, 95 % ДИ 1,09–2,21), стекловолкну (ОР=2,1, 95 % ДИ 1,1–3,9), волокнам шерсти (ОР=2,5, 95 % ДИ 1,2–5,1), кирпичной пыли (ОР=1,5, 95 % ДИ 1,0–2,4) [38].

Кроме того, риск ПКР повышен у представителей некоторых профессий, а именно у работников сельскохозяйственного труда и животноводства (ОР=1,43, 95 % ДИ 1,05–1,93), особенно у женщин, занятых на общих сельскохозяйственных работах (ОР=2,73, 95 % ДИ 1,05–7,13). Риск возрастал с увеличением продолжительности занятости в этой сфере ($p=0,006$) [39].

Низкопенетрантный генетический полиморфизм

Наиболее частым типом генетического полиморфизма является одиночный нуклеотидный полиморфизм (ОНП) – single nucleotide polymorphisms (SNPs). Идентифицировано несколько миллионов вариантов ОНП. Риск развития рака, связанный с этим типом полиморфизма, невысок (не более 1,5), и доля ПКР, ассоциированная с определенным вариантом полиморфизма, зависит от частоты встречаемости этого варианта среди населения [6, 7]. В начале этого раздела мы остановимся на исследованиях о влиянии генетического полиморфизма на риск рака почки, основанных на предварительной гипотезе. Во второй части этого раздела будут представлены результаты полногеномных исследований (Genome Wide Association Studies-GWAS).

Полиморфизм генов глутатион-S-трансферазы (GST)

Ферменты GST вовлечены во II фазу метаболизма ксенобиотиков, в процессе которой канцерогенные вещества трансформируются в гидрофильные соединения и выводятся из организма. Индивиды с гомозиготной делецией в генах *GSTM1* и *GSTT1* не имеют ферментативной активности, т.е. не продуцируют соответствующих ферментов. Соответственно, они более чувствительны к генотоксическому влиянию ксенобиотиков и других токсикантов, чем индивиды с активным генотипом. С другой стороны, реакции, катализируемые *GSTT1* и *GTTM1*, повышают токсичность некоторых соединений, например галогенизированных пестицидов. Глутатион-S-трансферазы также связывают изотиоцианаты, которые являются мощными индукторами ферментов, принимающих участие в детоксикации мутагенных веществ. В результате, антиканцерогенный потенциал изотиоцианатов снижается. Нулевой генотип *GSTT1* чаще встречается в Азии (50–60 %) и относительно редок у людей европейского происхождения (20–30 %) [6].

Пестициды, образуемые из галогенизированных алканов, алкенов и других растворителей, проходят биоактивацию в почке после соединения с глутатион-S-трансферазами. В результате образуется реактивный глутатион-конъюгат. Для галогенизированных веществ глутатион-конъюгат служит субстратом для последующей ферментативной реакции с образованием реактивных хлоротиокетенов, которые и повреждают почку. Таким образом, для ферментативных реакций, ведущих к образованию реактивных соединений, непосредственно повреждающих почку, необходимы активные формы глутатион-S-трансфераз. В противном случае, при нулевом варианте генов *GST* и, соответственно, с образованием неактивного фермента метаболизм галогенизированных соединений будет проходить путем окисления, без

образования реактивных веществ, повреждающих почку [37, 40].

Влияние генотипа *GST* и экспозиции к пестицидам на рабочем месте на риск развития почечно-клеточного рака (ПКР) подтверждено в молекулярно-эпидемиологическом исследовании, в которое были включены 1 097 больных ПКР и 1 476 контрольных лиц. Выявлено, что у индивидов, когда-либо экспонированных к пестицидам, повышен риск развития ПКР (ОР=1,82; 95 % ДИ 1,10–3,00). Риск возрастал в зависимости от продолжительности экспозиции и кумулятивной дозы, со статистически достоверным трендом. После корректировки по генотипу достоверное повышение риска было отмечено у экспонированных лиц с активным генотипом по *GSTM1* (ОР=4,00; 95 % ДИ 1,55–10,33), по сравнению с неэкспонированными носителями активных аллелей (ОР=0,99; 95 % ДИ 0,80–1,23) и по сравнению с индивидами, экспонированными к пестицидам, но имеющими нулевой генотип (ОР=1,03; 95 % ДИ 0,50–2,14) ($p_{\text{интеракции}}=0,04$). Риск был статистически достоверно повышен и у носителей активного варианта гена *GSTT1*, экспонированных к пестицидам (ОР=2,28; 95 % ДИ 1,11–4,67). У экспонированных к пестицидам носителей активных аллелей обоих генов (*GSTM1* и *GSTT1*) риск был повышен в 6 раз по сравнению с неэкспонированными, но являющимися обладателями нулевого генотипа хотя бы одного гена (ОР=6,47; 95 % ДИ 1,82–23,00) ($p_{\text{интеракции}}=0,02$) [37, 40]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у носителей активных аллелей *GSTM1* и *GSTT1*, подвергшихся воздействию пестицидов на рабочем месте, риск ПКР достоверно повышен по сравнению с теми, кто не был подвержен влиянию этих веществ. Среди индивидов с нулевым генотипом *GSTM1* и *GSTT1*, экспонированных к пестицидам, повышенного риска выявлено не было.

В этом же исследовании был проанализирован эффект полиморфизма *GST* на риск ПКР в зависимости от наличия профессиональной экспозиции к ТХЭ. Достоверное повышение риска отмечалось при всех уровнях экспозиции к ТХЭ. Однако после стратификации по генотипу *GSTT1* выраженная связь рака почки с экспозицией к ТХЭ отмечалась только у носителей активных аллелей, экспонированных к ТХЭ (ОР=1,88; 95 % ДИ 1,06–3,33) по сравнению с носителями нулевого генотипа (ОР=0,93; 95 % ДИ 0,35–2,44). Риск возрастал с ростом длительности и дозы экспозиции. Риск ПКР не был повышен среди носителей активных аллелей *GSTT1*, но не экспонированных к ТХЭ [37, 40].

Потребление овощей из семейства крестоцветных снижает риск развития некоторых злокачественных опухолей, в частности рака почки [32]. Эти овощи (кочанная капуста, цветная капуста, кольраби, брюссельская капуста, брокколи) богаты изотиоцианатами (ИЦ), которые в экспериментах

in vivo показали химиопрофилактический эффект [5, 6]. Полагают, что ИЦ удаляются из клеток ферментами *GSTM1* и *GSTT1*, которые в гомозиготном состоянии сообщают клеткам нулевой генотип. При этом генотипе фермент не продуцируется. У индивидов, гомозиготных по одному или обоим генам, концентрации ИЦ должны быть высокими. Соответственно, у индивидов с нулевым генотипом *GSTM1*, который встречается у 45–55 % белого населения, протективный эффект крестоцветных овощей должен быть более выражен, чем у носителей «дикого» генотипа. Для изучения возможной взаимосвязи генетического полиморфизма *GSTM1/GSTT1* и некоторых особенностей питания были проанализированы образцы крови 925 пациентов с диагнозом ПКР и 1 247 контрольных лиц. Выявлено, что у лиц, которые потребляли недостаточное количество крестоцветных овощей (менее 1 раза в месяц), по сравнению с лицами, потреблявшими их не менее 1 раза в неделю, риск развития ПКР повышен на 30 % (ОР=1,29; 95 % ДИ 1,02–1,62, $p_{\text{тренда}}=0,03$). Однако после стратификации по уровню потребления крестоцветных овощей и по генотипу *GSTM1* и *GSTT1* было выявлено, что наибольший риск был отмечен у носителей нулевого варианта генотипов *GSTT1* (ОР=1,86; 95 % ДИ 1,07–3,23) ($p_{\text{интеракции}}=0,05$) и *GSTM1/GSTT1* (ОР=2,49; 95 % ДИ 1,08–5,77) ($p_{\text{интеракции}}=0,05$), характеризующихся низким потреблением крестоцветных овощей. Вариант генотипа *GST* без учета уровня потребления крестоцветных овощей не влиял на риск развития ПКР. Среди курящих повышенный риск ПКР был также отмечен у индивидов с нулевым генотипом *GSTT1* (ОР=3,42; 95 % ДИ 1,47–7,16) и с нулевыми вариантами обоих генов *GSTT1/GSTM1* (ОР=9,68; 95 % ДИ 1,87–50,1) и с низким уровнем потребления крестоцветных по сравнению с лицами, потреблявшими много этих овощей. Показатель интеракции между потреблением крестоцветных овощей и курением среди носителей нулевого генотипа *GSTT1* и *GSTM1* был также статистически значимым ($p=0,02$). Среди некурящих потребление овощей не влияло на риск ПКР независимо от *GST* генотипа [41]. Представленные результаты подтверждают гипотезу, что полиморфизм *GSTM1* и *GSTT1* играет важную роль в развитии рака почки у лиц с низким уровнем потребления крестоцветных, особенно среди курильщиков.

Полногеномные исследования (Genome wide Association Studies-GWAS)

Полногеномные исследования наследственно-го (герминогенного) генома проводятся с целью идентификации геномных вариантов (без предварительной гипотезы), влияющих на риск развития заболевания, и их взаимодействия между собой и факторами окружающей среды. К моменту написания этой статьи в результате полногеномных исследований были идентифицированы более

десять локусов (участков) с однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) (single nucleotide polymorphism – SNPs), влияющих на риск развития ПКР в популяции европейского происхождения: 2p21, 2q22.3, 8q24.21, 11q13.3, 12p11.23, 12q24.3, 11p32.3, 1p32.3, 3p22.1, 3q26.2, 8p21.3, 10q2433-q25.1, 11q22.3 и 14q24.2.

Первое полногеномное исследование ПКР исходно включало 3 772 случая ПКР и 8 505 контролей. На второй стадии для репликации (подтверждения) полученных результатов был проведен анализ 6 вариантов ОНП в 2 198 случаях ПКР и 4 918 контрольных. В результате идентифицирован локус высокого риска на хромосоме 2 (2p21), который содержит два аллельных варианта – два ОНП высокого риска (rs7579899, $P=2,3 \times 10^{-9}$; $OR=1,15$, 95 % ДИ 1,10–1,21) и (rs11894252, $P=1,8 \times 10^{-8}$; $OR=1,14$, 95 % ДИ 1,09–1,20). Причем риск ПКР у индивидов с rs7579899 вариантом полиморфизма повышен только у курильщиков ($OR=1,3$; 95 % ДИ 1,1–1,4) и лиц, куривших в прошлом ($OR=1,2$; 95 % ДИ 1,1–1,3), но не у некурящих ($OR=1,0$; 95 % ДИ 0,9–1,1). Это наблюдение указывает на то, что влияние полиморфизма rs7579899 на риск развития ПКР, скорее всего, зависит от фактора курения. Дальнейший углубленный анализ локуса 2p21 позволил выявить новые варианты ОНП: rs9679290 ($P=5,75 \times 10^{-8}$; $OR=1,27$, 95 % ДИ 1,17–1,39) и rs12617313 ($P=1,72 \times 10^{-9}$; $OR=1,28$; 95 % ДИ 1,18–1,39) [22]. На основании полученных данных можно заключить, что описанный участок короткого плеча хромосомы 2 (2p21) имеет сложную архитектуру, в структуре которой присутствуют гены с аллельными вариантами высокого риска для ПКР [42].

Полногеномный анализ 533 191 вариантов ОНП у 894 больных ПКР и 1 516 контрольных лиц с дальнейшим анализом *in silico* 3 772 случаев ПКР и 8 505 контрольных лиц из работы позволил идентифицировать на локусе 12p11.23 два ОНП высокого риска для ПКР: rs 718314 ($OR=1,19$; 95 % ДИ 1,13–1,25; $P=8,89 \times 10^{-10}$) и rs1049380 ($OR=1,18$; 95 % ДИ 1,12–1,25; $P=6,07 \times 10^{-9}$) [43].

Локус 2q22.3 содержит ОНП rs12105918, который с высокой статистической достоверностью повышает риск ПКР ($P=1,80 \times 10^{-8}$; $OR=1,29$; 95 % ДИ 1,18–1,41). Относительный риск ПКР значительно выше (3,65) у гомозигот по этому аллелю, что указывает на дозависимую связь между генотипом и риском ПКР. Попытка выявить взаимодействие между 2q22.3 (rs12105918) и другими известными к моменту публикации этой работы локусами повышенного риска, 2p21 (rs7579899 и rs11894252) и 11q13.3 (rs7105934), 12p11.23 (rs4765626) не дала ожидаемого эффекта, что указывает на уникальность (независимость) эффекта каждого из известных полиморфизмов на риск ПКР. Суммарно эти полиморфизмы (варианты) являются причиной развития не более 4 % ПКР [44].

Gudmundson et al. [45] в своем полногеномном исследовании в Исландии выявили локус 8q24.21, с полиморфным вариантом rs35252396 высокого риска ПКР ($OR=1,30$, $P=1,8 \times 10^{-7}$). Этот вариант расположен внутри нескольких регуляторных зон, однако не связан ни с одним из известным генов. Анализ литературы показал, что носительство этого варианта полиморфизма повышает риск и других форм рака. Результат был подтвержден и после включения в исследование выборок с представителями других европейских национальностей, в частности испанцев и голландцев.

Опубликованы результаты полногеномного исследования с включением 10 784 случаев ПКР и 20 406 контрольных лиц европейского происхождения. Анализ подтвердил наличие причинной связи между идентифицированными в предыдущих исследованиях локусами и риском ПКР. Выявлено 7 новых локусов высокого риска: 1p32.3 (rs431241, $P=3,1 \times 10^{-10}$), 3p22.1 (rs67311347, $P=2,5 \times 10^{-8}$), 3q26.2 (rs10936602, $P=8,8 \times 10^{-9}$), 8p21.3 (rs2241261, $P=5,8 \times 10^{-9}$), 10q24.33-q25.1 (rs11813268 $P=3,9 \times 10^{-10}$), 11q22.3 (rs74911261, $P=2,1 \times 10^{-10}$), 14q24.2 (rs4903064, $P=2,2 \times 10^{-24}$) [46].

Для понимания механизма влияния известных полиморфизмов высокого риска на процесс канцерогенеза в почке необходимо связать их с гипотетическими или доказанными генетическими событиями (pathways), участвующими в процессе канцерогенеза в почке. Количественная оценка уровня экспрессии позволяет предположить наличие на обнаруженных участках генов-кандидатов, влияющих на предрасположенность к развитию рака почки. Эта проблема подробно рассматривается в статьях Scelo et al. и Grampp et al. [46, 47]. Мы лишь приведем несколько примеров влияния вариантов ОНП высокого риска на функцию генов и кодируемых ими белков и их роли в канцерогенезе ПКР.

На полиморфном участке хромосомы 2p21 расположен ген *EPAS1*, который кодирует фактор, индуцируемый гипоксией HIF-2 альфа (hypoxia inducible factor). HIF-2 альфа – транскрипционный фактор, который играет важную роль в процессе канцерогенеза с участием гена *von Hippel-Lindau (VHL)*. Накопление (аккумуляция) HIF-2а приводит к повышению экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Инактивация *VHL* в клеточной линии ПКР приводит к бесконтрольной HIF2а – опосредованной экспрессии HIF-зависимых туморогенных факторов, таких как VEGF. Рост *VHL* дефицитных ПКР клеток в культуре может быть подавлен ингибированием HIF2а [42]. Показано, что ряд других полиморфных вариантов, повышающих предрасположенность к ПКР, расположенных на 1q24.1, 2q22.33, 12q24.31, 11q13.30, 8q24.21, модулируют связанный с HIF механизм канцерогенеза [47].

На участке хромосомы 12p11.23 расположен ген *ITPR2*. Выявлено, что вариант полиморфизма rs718314 гена *ITPR2* влияет на соотношение окружности талии к окружности бедер (waist – hip ratio), фактор, который характеризует определенный тип избыточной массы тела и ожирения. А эти показатели, как известно, влияют на риск ПКР и многих других форм рака [43]. Метаанализом 29 полногеномных исследований, который включал 180 000 наблюдений, была подтверждена связь между полиморфизмом rs718314 и соотношением окружности талии к окружности бедер с высокой статистической значимостью ($p=1,14 \times 10^{-17}$). Повышенный риск ПКР, связанный с полиморфизмом гена *ITPR2*, скорее всего, обусловлен влиянием полиморфизма на риск развития избыточного веса и ожирения.

На локусе 14q24.2 расположен ген *DPF3*. Полиморфный вариант повышенного риска rs49030604 ассоциирован (сопровождается) с повышенной экспрессией *DPF3*. Показано, что локус 14.24.2 делетирован в 22–45 % светлоклеточного ПКР (сПКР). Однако мутация в *DPF3* в сПКР – редкое явление. В то же время соматические изменения в генах *BAP1* и *PBRM1*, являющихся компонентами BAF и PBAF комплексов соответственно, встречаются в сПКР довольно часто. Патогенез сПКР (pathway) часто включает в себя нарушение в этих комплексах. На основании вышесказанного можно

заклучить, что полиморфный вариант rs4903064 нарушает экспрессию *DPF3* и этим способствует (стимулирует) развитию сПКР [46].

В сумме все известные идентифицированные варианты высокого риска объясняют лишь 10 % риска семейных случаев ПКР. Это указывает на необходимость продолжить исследования с большим количеством наблюдений. Размер последнего исследования позволяет выявить 80 % от основных часто встречающихся аллельных вариантов (с частотой минорных аллелей $>0,2$), которые повышают риск ПКР в 1,2 и более раз. В то же время размер выборки недостаточен для выявления полиморфных вариантов с меньшим эффектом на риск ПКР, т.е. менее чем 0,1 раза, или с частотой минорных аллелей $<0,1$. Скорее всего, этот тип вариантов содержит больше локусов повышенной предрасположенности к развитию ПКР и их предстоит открыть [46].

Необходимо продолжить полногеномные исследования для выявления новых полиморфных вариантов, повышающих риск ПКР. Как было отмечено выше, известные варианты высокого риска объясняют лишь 10 % риска семейных случаев ПКР. Получение исчерпывающей информации о роли генетического полиморфизма в этиологии ПКР будет способствовать разработке методов индивидуальной профилактики и созданию препаратов для лекарственной профилактики ПКР.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Li P., Znaor A., Holcatova I., Fabianova E., Mates D., Wozniak M.B., Ferlay J., Scelo G. Regional geographic variations in kidney cancer incidence rates in European countries. *Eur Urol.* 2015; 67(6): 1134–1141. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.001.
- Злокачественные новообразования в России [Интернет]. URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors (дата обращения: 20.08.2018). [Malignant neoplasms in Russia [Internet]. URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors (cited: 08/20/2018). (in Russian)].
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics. 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(1): 730. doi: 10.3322/caac.21387.
- Chow W.H., Dong L.M., Devesa S.S. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010; 7(5): 245–57. doi: 10.1038/nrurol.2010.46.
- Заридзе Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 224. [Zaridze D.G. Cancer Prevention. A guide for doctors. M.: IMA-PRESS, 2009. 224. (in Russian)].
- Заридзе Д.Г. Молекулярная эпидемиология рака. Биохимия. 2009; 73(5): 663–76. [Zaridze D.G. Molecular epidemiology of cancer. *Biochemistry.* 2009; 73 (5): 663–76. (in Russian)].
- Taioli E. Gene-environment interaction in tobacco-related cancers. *Carcinogenesis.* 2008 Aug; 29(8): 1467–74. doi: 10.1093/carcin/bgn062.
- Parkin D.M. Tobacco-attributable cancer burden in the UK in 2010. *Br J Cancer.* 2011 Dec 6; 105 Suppl 2: S6–S13. doi: 10.1038/bjc.2011.475.
- Jacob L., Freyn M., Kalder M., Dinas K., Kostev K. Impact of tobacco smoking on the risk of developing 25 different cancers in the UK: a retrospective study of 422,010 patients followed for up to 30 years. *Oncotarget.* 2018 Apr 3; 9(25): 17420–17429. doi: 10.18632/oncotarget.24724.
- Hunt J.D., van der Hel O.L., McMillan G.P., Boffetta P., Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer.* 2005 Mar 10; 114(1): 101–8. doi: 10.1002/ijc.20618.
- Lee P.N., Thornton A.J., Hamling J.S. Epidemiological evidence on environmental tobacco smoke and cancers other than lung or breast. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016 Oct; 80: 134–63. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.06.012.

- Shiels M.S., Gibson T., Sampson J., Albanes D., Andreotti G., Beane Freeman L., Berrington de Gonzalez A., Caporaso N., Curtis R.E., Elena J., Freedman N.D., Robien K., Black A., Morton L.M. Cigarette smoking prior to first cancer and risk of second smoking-associated cancers among survivors of bladder, kidney, head and neck, and stage I lung cancers. *J Clin Oncol.* 2014 Dec 10; 32(35): 3989–95. doi: 10.1200/JCO.2014.56.8220.
- Ehdaie B., Furberg H., Zabor E.C., Hakimi A.A., Russo P. Comprehensive assessment of the impact of cigarette smoking on survival of clear cell kidney cancer. *J Urol.* 2014 Mar; 191(3): 597–602. doi: 10.1016/j.juro.2013.08.081.
- Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D., Grosse Y., Bianchini F., Straif K. International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer—Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25; 375(8): 794–8. doi: 10.1056/NEJMsrl606602.
- Wang F., Xu Y. Body mass index and risk of renal cell cancer: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer.* 2014 Oct 1; 135(7): 1673–86. doi: 10.1002/ijc.28813.
- Brennan P., van der Hel O., Moore L.E., Zaridze D., Matveev V., Holcatova I., Janout V., Kollarova H., Foretova L., Szeszenia-Dabrowska N., Mates D., Rothman N., Boffetta P., Chow W.H. Tobacco smoking, body mass index, hypertension, and kidney cancer risk in central and eastern Europe. *Br J Cancer.* 2008 Dec 2; 99(11): 1912–5. doi: 10.1038/sj.bjc.6604761.
- Wilson K.M., Cho E. Obesity and Kidney Cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2016; 208: 81–93. doi: 10.1007/978-3-319-42542-9_5.
- Ebadi M., Martin L., Ghosh S., Field C.J., Lehner R., Baracos V.E., Mazurak V.C. Subcutaneous adiposity is an independent predictor of mortality in cancer patients. *Br J Cancer.* 2017 Jun 27; 117(1): 148–155. doi: 10.1038/bjc.2017.149.
- Hidayat K., Du X., Zou S.Y., Shi B.M. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens.* 2017 Jul; 35(7): 1333–1344. doi: 10.1097/HJH.0000000000001286.
- Shen T., Shu X.O., Xiang Y.B., Li H.L., Cai H., Gao Y.T., Zheng W., Lipworth L. Association of hypertension and obesity with renal cell carcinoma risk: a report from the Shanghai Men's and Women's Health Studies. *Cancer Causes Control.* 2015 Aug; 26(8): 1173–80. doi: 10.1007/s10552-015-0611-7.

21. Tahbaz R., Schmid M., Merseburger A.S. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Curr Opin Urol*. 2018 Jan; 28(1): 62–79. doi: 10.1097/MOU.0000000000000454.
22. Labochka D., Moszczuk B., Kukwa W., Szczylik C., Czarnecka A.M. Mechanisms through which diabetes mellitus influences renal cell carcinoma development and treatment: a review of the literature. *Int J Mol Med*. 2016 Dec; 38(6): 1887–1894. doi: 10.3892/ijmm.2016.2776.
23. Colt J.S., Hofmann J.N., Schwartz K., Chow W.H., Graubard B.I., Davis F., Ruterbusch J., Berndt S., Purdue M.P. Antihypertensive medication use and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control*. 2017 Apr; 28(4): 289–297. doi: 10.1007/s10552-017-0857-3.
24. Karami S., Daugherty S.E., Schwartz K., Davis F.G., Ruterbusch J.J., Wacholder S., Graubard B.I., Berndt S.I., Hofmann J.N., Purdue M.P., Moore L.E., Colt J.S. Analgesic use and risk of renal cell carcinoma: a case-control, cohort and meta-analytic assessment. *Int J Cancer*. 2016 Aug 1; 139(3): 584–92. doi: 10.1002/ijc.30108.
25. Becker C., Jick S.S., Meier C.R., Bodmer M. Metformin and the risk of renal cell carcinoma: a case-control analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2017 May; 26(3): 257–262. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000246.
26. Liu H., Wang X.C., Hu G.H., Huang T.B., Xu Y.F. Oral contraceptive use and kidney cancer risk among women: evidence from a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7:3954–3963.
27. Nayan M., Punjani N., Juurlink D.N., Finelli A., Austin P.C., Kulkarni G.S., Uleryk E., Hamilton R.J. Statin use and kidney cancer survival outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017 Jan; 52: 105–116. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.009.
28. Song D.Y., Song S., Song Y., Lee J.E. Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2012 May 22; 106(11): 1881–90. doi: 10.1038/bjc.2012.136.
29. Xu X., Zhu Y., Zheng X., Xie L. Does beer, wine or liquor consumption correlate with the risk of renal cell carcinoma? A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*. 2015; 6:13347–13358. doi: 10.18632/oncotarget.3749.
30. Karami S., Daugherty S.E., Purdue M.P. A prospective study of alcohol consumption and renal cell carcinoma risk. *Int J Cancer*. 2015 Jul 1; 137(1): 238–42. doi: 10.1002/ijc.29359.
31. Rohrmann S., Linseisen J., Overvad K., Lund Würtz A.M., Roswall N., Tjønneland A., Boutron-Ruault M.C., Racine A., Bastide N., Palli D., Agnoli C., Panico S., Tumino R., Sacerdote C., Weikert S., Steffen A., Kühn T., Li K., Khaw K.T., Wareham N.J., Bradbury K.E., Peppas E., Trichopoulos A., Trichopoulos D., Bueno-de-Mesquita H.B., Peeters P.H., Hjärtåker A., Skeie G., Weiderpass E., Jakšzyn P., Dorronsoro M., Barricarte A., Santiuste de Pablos C., Molina-Montes E., de la Torre R.A., Ericson U., Sonestedt E., Johansson M., Ljungberg B., Freisling H., Romieu I., Cross A.J., Vergnaud A.C., Riboli E., Boeing H. Meat and fish consumption and the risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136(5): E423–31. doi: 10.1002/ijc.29236.
32. Hsu C.C., Chow W.H., Boffetta P., Moore L., Zaridze D., Moukheria A., Janout V., Kollarova H., Bencko V., Navratilova M., Szeszenia-Dabrowska N., Mates D., Brennan P. Dietary risk factors for kidney cancer in Eastern and Central Europe. *Am J Epidemiol*. 2007 Jul 1; 166(1): 62–70. doi: 10.1093/aje/kwm043.
33. Muller D.C., Johansson M., Zaridze D., Moukheria A., Janout V., Holcatova I., Navratilova M., Mates D., Midttun Ø., Ueland P.M., Brennan P., Scelo G. Circulating Concentrations of Vitamin B6 and Kidney Cancer Prognosis: A Prospective Case-Cohort Study. *PLoS One*. 2015 Oct 27; 10(10): e0140677. doi: 10.1371/journal.pone.0140677.
34. Muller D.C., Scelo G., Zaridze D., Janout V., Holcatova I., Navratilova M., Mates D., Midttun Ø., Ueland P.M., Brennan P., Johansson M. Circulating 25-hydroxyvitamin D3 and survival after diagnosis with kidney cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015 Aug; 24(8): 1277–81. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1351.
35. International Agency for Research on Cancer. Trichloroethylene tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France. 2014; 106: 1–514.
36. Buhagen M., Grønskaag A., Ragde SF., Hilt B. Association between Kidney Cancer and Occupational Exposure to Trichloroethylene. *J Occup Environ Med*. 2016 Sep; 58(9): 957–9. doi: 10.1097/JOM.0000000000000838.
37. Moore L.E., Boffetta P., Karami S., Brennan P., Stewart P.S., Hung R., Zaridze D., Matveev V., Janout V., Kollarova H., Bencko V., Navratilova M., Szeszenia-Dabrowska N., Mates D., Gromiec J., Holcatova I., Merino M., Chanock S., Chow W.H., Rothman N. Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants. *Cancer Res*. 2010 Aug 15; 70(16): 6527–36. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4167.
38. Karami S., Boffetta P., Stewart P.S., Brennan P., Zaridze D., Matveev V., Janout V., Kollarova H., Bencko V., Navratilova M., Szeszenia-Dabrowska N., Mates D., Gromiec J., Slamova A., Chow W.H., Rothman N., Moore L.E. Occupational exposure to dusts and risk of renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2011 May 24; 104(11): 1797–803. doi: 10.1038/bjc.2011.148.
39. Heck J.E., Charbotel B., Moore L.E., Karami S., Zaridze D.G., Matveev V., Janout V., Kollarova H., Foretova L., Bencko V., Szeszenia-Dabrowska N., Lissowska J., Mates D., Ferro G., Chow W.H., Rothman N., Stewart P., Brennan P., Boffetta P. Occupation and renal cell cancer in Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med*. 2010 Jan; 67(1): 47–53. doi: 10.1136/oem.2009.046250.
40. Karami S., Boffetta P., Rothman N., Hung R.J., Stewart T., Zaridze D., Navratilova M., Mates D., Janout V., Kollarova H., Bencko V., Szeszenia-Dabrowska N., Holcatova I., Mukeria A., Gromiec J., Chanock S.J., Brennan P., Chow W.H., Moore L.E. Renal cell carcinoma, occupational pesticide exposure and modification by glutathione S-transferase polymorphisms. *Carcinogenesis*. 2008 Aug; 29(8): 1567–71. doi: 10.1093/carcin/bgn153.
41. Moore L.E., Brennan P., Karami S., Hung R.J., Hsu C., Boffetta P., Toro J., Zaridze D., Janout V., Bencko V., Navratilova M., Szeszenia-Dabrowska N., Mates D., Mukeria A., Holcatova I., Welch R., Chanock S., Rothman N., Chow W.H. Glutathione S-transferase polymorphisms, cruciferous vegetable intake and cancer risk in the Central and Eastern European Kidney Cancer Study. *Carcinogenesis*. 2007; 28(9): 1960–4. doi: 10.1093/carcin/bgm151.
42. Purdue M.P., Johansson M., Zelenika D., Toro J.R., Scelo G., Moore L.E., Prokhorov E., Wu X., Kiemeny L.A., Gaborieau V., Jacobs K.B., Chow W.H., Zaridze D., Matveev V., Lubinski J., Trubicka J., Szeszenia-Dabrowska N., Lissowska J., Rudnai P., Fabianova E., Bucur A., Bencko V., Foretova L., Janout V., Boffetta P., Colt J.S., Davis F.G., Schwartz K.L., Banks R.E., Selby P.J., Harnden P., Berg C.D., Hsing A.W., Grubb R.L. 3rd, Boeing H., Vineis P., Clavel-Chapelon F., Palli D., Tumino R., Krogh V., Panico S., Duell E.J., Quirós J.R., Sanchez M.J., Navarro C., Ardanaz E., Dorronsoro M., Khaw K.T., Allen N.E., Bueno-de-Mesquita H.B., Peeters P.H., Trichopoulos D., Linseisen J., Ljungberg B., Overvad K., Tjønneland A., Romieu I., Riboli E., Mukeria A., Shangina O., Stevens V.L., Thun M.J., Diver W.R., Gapstur S.M., Pharoah P.D., Easton D.F., Albanes D., Weinstein S.J., Virtamo J., Vatten L., Hveem K., Njølstad I., Tell G.S., Stoltzenberg C., Kumar R., Koppova K., Cussenot O., Benhamou S., Oosterwijk E., Vermeulen S.H., Aben K.K., van der Marel S.L., Ye Y., Wood C.G., Pu X., Mazur A.M., Boulygina E.S., Chekanov N.N., Foglio M., Lechner D., Gut I., Heath S., Blanche H., Hutchinson A., Thomas G., Wang Z., Yeager M., Fraumeni J.F.Jr., Skryabin K.G., McKay J.D., Rothman N., Chanock S.J., Lathrop M., Brennan P. Genome-wide association study of renal cell carcinoma identifies two susceptibility loci on 2p21 and 11q13.3. *Nat Genet*. 2011; 43(1): 60–5. doi: 10.1038/ng.723.
43. Wu X., Scelo G., Purdue M.P., Rothman N., Johansson M., Ye Y., Wang Z., Zelenika D., Moore L.E., Wood C.G., Prokhorov E., Gaborieau V., Jacobs K.B., Chow W.H., Toro J.R., Zaridze D., Lin J., Lubinski J., Trubicka J., Szeszenia-Dabrowska N., Lissowska J., Rudnai P., Fabianova E., Mates D., Jinja V., Bencko V., Slamova A., Holcatova I., Navratilova M., Janout V., Boffetta P., Colt J.S., Davis F.G., Schwartz K.L., Banks R.E., Selby P.J., Harnden P., Berg C.D., Hsing A.W., Grubb R.L. 3rd, Boeing H., Vineis P., Clavel-Chapelon F., Palli D., Tumino R., Krogh V., Panico S., Duell E.J., Quirós J.R., Sanchez M.J., Navarro C., Ardanaz E., Dorronsoro M., Khaw K.T., Allen N.E., Bueno-de-Mesquita H.B., Peeters P.H., Trichopoulos D., Linseisen J., Ljungberg B., Overvad K., Tjønneland A., Romieu I., Riboli E., Stevens V.L., Thun M.J., Diver W.R., Gapstur S.M., Pharoah P.D., Easton D.F., Albanes D., Virtamo J., Vatten L., Hveem K., Fletcher T., Koppova K., Cussenot O., Cancel-Tassin G., Benhamou S., Hildebrandt M.A., Pu X., Foglio M., Lechner D., Hutchinson A., Yeager M., Fraumeni J.F.Jr., Lathrop M., Skryabin K.G., McKay J.D., Gu J., Brennan P., Chanock S.J. A genome-wide association study identifies a novel susceptibility locus for renal cell carcinoma on 12p11.23. *Hum Mol Genet*. 2012 Jan 15; 21(2): 456–62. doi: 10.1093/hmg/ddr479.
44. Henrion M., Frampton M., Scelo G., Purdue M., Ye Y., Broderick P., Ritchie A., Kaplan R., Meade A., McKay J., Johansson M., Lathrop M., Larkin J., Rothman N., Wang Z., Chow W.H., Stevens V.L., Ryan Diver W., Gapstur S.M., Albanes D., Virtamo J., Wu X., Brennan P., Chanock S., Eisen T., Houlston R.S. Common variation at 2q22.3 (ZEB2) influences the risk of renal cancer. *Hum Mol Genet*. 2013; 22(4): 825–31. doi: 10.1093/hmg/ddr489.
45. Gudmundsson J., Sulem P., Gudbjartsson D.F., Masson G., Petursdottir V., Hardarson S., Gudjonsson S.A., Johannsdottir H., Helgadóttir H.T., Stacey S.N., Magnusson O.T., Helgason A., Panadero A., van der Zanden L.F., Aben K.K., Vermeulen S.H., Oosterwijk E., Kong A., Mayordomo J.I., Sverrisdottir A., Jonsson E., Gudbjartsson T., Einarsson G.V., Kiemeny L.A., Thorsteinsdottir U., Rafnar T., Stefansson K. A common variant at 8q24.21 is associated with renal cell cancer. *Nat Commun*. 2013; 4: 2776. doi: 10.1038/ncomms3776.
46. Scelo G., Purdue M.P., Brown K.M., Johansson M., Wang Z., Eckel-Passow J.E., Ye Y., Hofmann J.N., Choi J., Foll M., Gaborieau V., Machiela M.J., Colli LM., Li P., Sampson J.N., Abedi-Ardekani B., Besse C.,

Blanche H., Boland A., Burdette L., Chabrier A., Durand G., Le Calvez-Kelm F., Prokhorchouk E., Robinot N., Skryabin K.G., Wozniak M.B., Yeager M., Basta-Jovanovic G., Dzanic Z., Foretova L., Holcatova I., Janout V., Mates D., Mukeriya A., Rascu S., Zaridze D., Bencko V., Cybulski C., Fabianova E., Jinga V., Lissowska J., Lubinski J., Navratilova M., Rudnai P., Szeszenia-Dabrowska N., Benhamou S., Cancel-Tassin G., Cussenot O., Baglietto L., Boeing H., Khaw K.T., Weiderpass E., Ljungberg B., Sitarum R.T., Bruinsma F., Jordan S.J., Severi G., Winship I., Hveem K., Vatten L.J., Fletcher T., Koppova K., Larsson S.C., Wolk A., Banks R.E., Selby P.J., Easton D.F., Pharoah P., Andreotti G., Freeman L.E.B., Koutros S., Albanes D., Männistö S., Weinstein S., Clark P.E., Edwards T.L., Lipworth L., Gapstur S.M., Stevens V.L., Carol H., Freedman M.L., Pomerantz M.M., Cho E., Kraft P., Preston M.A., Wilson K.M., Michael Gaziano J., Sesso H.D., Black A., Freedman N.D., Huang W.Y., Anema J.G., Kahnoski R.J., Lane B.R., Noyes S.L., Petillo D., Teh B.T., Peters U.,

White E., Anderson G.L., Johnson L., Luo J., Buring J., Lee I.M., Chow W.H., Moore L.E., Wood C., Eisen T., Henrion M., Larkin J., Barman P., Leibovich B.C., Choueiri T.K., Mark Lathrop G., Rothman N., Deleuze J.F., McKay J.D., Parker A.S., Wu X., Houlston R.S., Brennan P., Chanock S.J. Genome-wide association study identifies multiple risk loci for renal cell carcinoma. *Nat Commun*. 2017 Jun 9; 8: 15724. doi: 10.1038/ncomms15724.

47. Grampp S., Schmid V., Salama R., Lauer V., Kranz F., Platt J.L., Smythies J., Choudhry H., Goppelt-Strube M., Ratcliffe P.J., Mole D.R., Schödel J. Multiple renal cancer susceptibility polymorphisms modulate the HIF pathway. *PLoS Genet*. 2017 Jul 17; 13(7): e1006872. doi: 10.1371/journal.pgen.1006872.

Поступила/Received 20.08.18
Принята в печать/Accepted 02.10.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Заридзе Давид Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом эпидемиологии и профилактики, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9739-1250. ORCID: 0000-0002-2824-3704. Researcher ID (WOS): K-5605-2013. AuthorID (Scopus): 7005676681.

Мукерия Ануш Феликсовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии и профилактики, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: amukeria@mail.ru. AuthorID (Scopus): 6603026158.

Шаньгина Оксана Валентиновна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела эпидемиологии и профилактики, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: oshangina@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2431-068X.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

David G. Zaridze, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Epidemiology and Prevention, «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2824-3704. Researcher ID (WOS): K-5605-2013. AuthorID (Scopus): 7005676681.

Anush F. Mukeriya, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Epidemiology and Prevention, «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: amukeria@mail.ru. AuthorID (Scopus): 6603026158.

Oxana V. Shangina, PhD, Senior Researcher, Department of Epidemiology and Prevention, «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: oshangina@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2431-068X.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В. Сравнение клинической активности двух оксазолидинонов – линезолида и тедизолида: неоправданные ожидания. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 87–93. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-87-93.

For citation: Dmitrieva N.V., Petuhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V. Comparison of the clinical activity of two oxazolidinones – linezolid and tedizolid: unjustified expectations. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 87–93. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-87-93.

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДВУХ ОКСАЗОЛИДИНОВ – ЛИНЕЗОЛИДА И ТЕДИЗОЛИДА: НЕОПРАВДАНЫЕ ОЖИДАНИЯ

Н.В. Дмитриева, И.Н. Петухова, З.В. Григорьевская, Н.С. Багирова,
И.В. Терещенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: zlatadoc@list.ru

Аннотация

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКПСТ) являются одной из наиболее распространенных нозокомиальных инфекций и вызываются чаще всего грамположительными микроорганизмами (стафилококками, стрептококками, энтерококками), обладающими множественной лекарственной устойчивостью. ИКПСТ входят в число основных нозокомиальных инфекций в онкологической клинике наряду с инфекциями дыхательных и мочевых путей, инфекциями кровотока, фебрильной нейтропенией, лихорадками неясного генеза. **Целью обзора** является сравнение активности двух оксазолидинонов – линезолида и тедизолида при ИКПСТ. **Материал и методы.** Использованы литературные источники, опубликованные в печати за последние годы, а также информация, полученная с официальных веб-сайтов (rlsnet.ru, eucast.org, medlux.ru). **Результаты.** В клинических исследованиях было показано, что оба препарата сравнимы по клинической эффективности, микробиологической активности и частоте побочных явлений при ИКПСТ, вызванных различными резистентными грамположительными микроорганизмами – метициллин-резистентными стафилококками (*MRSA*) и ванкомицин-резистентными *Streptococcus faecalis* (*VRE*), а также некоторыми стрептококками. Лечебный режим тедизолида (200 мг однократно в течение 6 сут) сравнивали с режимом линезолида (600 мг дважды в сутки в течение 10 дней). При анализе литературы привлекает внимание тот факт, что сравнения с 6-дневным режимом линезолида не проводилось, хотя авторами сделан вывод о более короткой длительности лечения тедизолидом с равным эффектом. Кроме того, минимальные ингибирующие концентрации (МИК), полученные при сравнении микробиологической активности двух препаратов в ряде работ, показали преимущество тедизолида в отношении некоторых штаммов. Однако сравнение было проведено не по стандартам EUCAST (комитет по тестированию антимикробной чувствительности), и не учитывалось, что пограничные зоны чувствительности к разным микроорганизмам различаются у обоих препаратов. Кроме того, согласно российским данным по стоимости обоих препаратов, курс лечения линезолидом в 2–3 раза дешевле стоимости курса тедизолида, даже при его более коротком варианте. **Выводы.** Тедизолид равноэффективен линезолиду. Данные по микробиологической чувствительности линезолида можно экстраполировать на тедизолид, при отсутствии возможности тестирования в лабораториях. Однако меньшие финансовые затраты, более широкий спектр микробиологической активности и более широкие показания к применению делают линезолид препаратом выбора для лечения ИКПСТ, вызванных резистентными грамположительными микроорганизмами.

Ключевые слова: линезолид, тедизолид, сравнение линезолида и тедизолида, лечение инфекций кожи и мягких тканей, онкологические больные, ванкомицин-резистентные энтерококки, метициллин-резистентные стафилококки.

COMPARISON OF THE CLINICAL ACTIVITY OF TWO OXAZOLIDINONES – LINEZOLID AND TEDIZOLIDE: UNJUSTIFIED EXPECTATIONS

N.V. Dmitrieva, I.N. Petuhova, Z.V. Grigorievskaya, N.S. Bagirova,
I.V. Tereshchenko

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
24, Kashirskoe Shosse, 115448-Moscow, Russia. E-mail: zlatadoc@list.ru

Abstract

Skin and soft tissue infections are one of the most common nosocomial infections, which are caused most often by gram-positive bacteria (staphylococci, streptococci, enterococci) with multiple drug resistance. These infections are among the major nosocomial infections in oncology clinics along with respiratory and urinary tract infections, blood flow infections, febrile neutropenia, and fevers of unknown origin. **The purpose of the study** was to compare the clinical activity of two oxazolidinones: linezolid and tedizolide in patients with skin and soft tissue infections. **Material and methods.** We analyzed recent publications and data available in websites: rlsnet.ru, eucast.org, and medlux.ru. **Results.** Clinical trials showed that both oxazolidinones were comparable in clinical efficacy, microbiological activity, and incidence of side effects in skin and soft tissue infections caused by various resistant gram-positive microorganisms: methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) and vancomycin-resistant *Streptococcus faecalis* (VRE), as well as certain streptococci. The treatment regimen of tedizolide (200 mg once daily for 6 days) was compared with linezolid regimen (600 mg twice daily for 10 days). No comparisons were made with the 6-day linezolid regimen, although the authors concluded that shorter duration of treatment with tedizolide resulted in an equal effect. In addition, the minimum inhibitory concentrations (MICs) obtained by comparing the microbiological activity of these two agents showed the advantage of tedizolide against certain strains. However, the comparison was not made according to the EUCAST standards (Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Concerning the cost of both drugs, treatment with linezolid was 2-3 times cheaper than treatment with tedizolide, even with its shorter course. **Conclusion.** Thus, tedizolide was equally effective for linezolid. Data on the microbiological sensitivity of linezolid can be extrapolated to tedizolide in the absence of testing in laboratories. However, lower financial costs and wider range of microbiological activity make linezolid the drug of choice for the treatment of skin and soft tissue infections caused by resistant gram-positive microorganisms.

Key words: linezolid, tedizolide, comparison of linezolid and tedizolide, skin and soft tissue infections, cancer patients, vancomycin-resistant *Streptococcus faecalis*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Острые бактериальные инфекции кожи и подкожных структур (ИКПС) являются одними из наиболее распространенных инфекций в хирургической и онкологической практике. ИКПС обусловлены, прежде всего, резистентными грамположительными микроорганизмами: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* и др. [1]. Количество антибиотиков, активных в отношении высокорезистентных грамположительных микроорганизмов, весьма ограничено, поэтому появление в клинической практике каждого нового антибиотика вызывает огромный практический интерес у клиницистов. Для онкологов это особенно важно, поскольку все онкологические больные имеют дефекты иммунной системы и инфекционные осложнения у них протекают очень тяжело, особенно инфекции, вызванные резистентными возбудителями [2, 3].

Целью исследования явился обзор литературных данных по сопоставлению клинической и microbiологической активности двух оксазолидинонов: линезолида, который используется в

онкологической клинике уже в течение многих лет и к которому уже зарегистрировано появление резистентных энтерококков и стафилококков, и нового антибиотика – тедизолида.

Материал и методы

В обзор включены данные клинических и *in vitro* исследований за 2015–18 гг., полученные с официальных веб-сайтов (rlsnet.ru, eucast.org, medlux.ru), и данные по анализу 2 114 штаммов, выделенных в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ в 2014–16 гг. Идентификация возбудителей проводилась на масс-спектрометре (MALDI TOF), антибиотикограмма была получена с использованием microbiологических анализаторов WalkAway и VITEK-2.

Результаты

По данным «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, количество VRE (*Enterococcus faecalis* и *E. faecium*) за исследуемые годы составило в среднем 4–7 %, а линезолид-резистентных (LR)

штаммов, которые были впервые выявлены в 2016 г., – 3–7 % (табл. 1). Количество *MRSA* колебалось от 10 до 21 %. Количество ванкомицин-резистентных золотистых стафилококков (*VRSA*) было значительно меньше – 2–3 %, а число линезолид-резистентных золотистых стафилококков (*LRSA*) составило 0–1 % (табл. 2). В целом количество ванкомицин- и линезолид-резистентных грамположительных микроорганизмов было невелико, однако отмечена четкая тенденция к их увеличению ($p > 0,05$).

Появление единичных *LR* грамположительных микроорганизмов эпидемиологической опасности пока не представляет, однако увеличивающееся количество ванкомицин-резистентных штаммов требует назначения препаратов из группы оксазолиденонов. В течение нескольких лет в России был доступен единственный препарат из этой группы – линезолид, а недавно появился второй препарат – тедизолид. Тедизолид (активный метаболит тедизолида фосфата) представляет собой антибиотик класса оксазолиденонов с активностью преимущественно в отношении грамположительных микроорганизмов. Он был одобрен в США и других странах только для лечения пациентов с ИКПС [7–9]. Это его единственное показание. Тедизолид обладает выраженной активностью в отношении широкого спектра грамположительных бактерий, таких как *MRSA*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus faecalis* (включая *VRE*). Сравнительные данные по использованию двух оксазолидинонов представлены в табл. 3, при этом линезолид имеет более широкие клинические показания к применению, более широкий спектр антимикробной активности и в 2–3 раза более низкую стоимость курса терапии при расчете на рекомендованные по инструкции 10 дней лечения ИКПС для линезолида и 6 дней – для тедизолида. Кроме того, линезолид разрешен для применения в педиатрической практике у детей старше 5 лет.

Проведенное в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина совместно с ФМБА г. Санкт-Петербурга исследование эпидермальных стафилококков, выделенных из патологических материалов от онкологических больных, показало: несмотря на то, что в целом МИК для тедизолида был значительно ниже, чем у линезолида, в части случаев, согласно данным EUCAST, эти показатели относились к порядку резистентных штаммов (табл. 4). Таким образом, все исследуемые штаммы эпидермальных стафилококков также являлись и тедизолид-резистентными, что не позволило применить этот препарат при инфекциях, вызванных подобными микроорганизмами.

В связи с проблемами, связанными с определением чувствительности грамположительных микроорганизмов к тедизолиду и отсутствием его в плашках автоматических микробиологических анализаторов, рекомендовано экстраполировать результаты, полученные при исследовании чувствительности к линезолиду, на тедизолид в связи с их равнозначной чувствительностью *in vitro* [6].

Различные исследования показали, что продолжительность лечения значительно влияет на эффективность терапии. Однако данные предыдущего рандомизированного контролируемого исследования, сравнивающего 5 дней и 10 дней лечения левофлоксацином у пациентов с целлюлитом, не показали разницы между результатами и зависимости от продолжительности лечения. Совсем недавно в двух исследованиях III фазы (ESTABLISH-1 и ESTABLISH-2) была продемонстрирована одинаковая клиническая эффективность тедизолида (200 мг один раз в день в течение 6 сут) и линезолида (600 мг два раза в день в течение 10 сут) у пациентов с ИКПС [7–9]. Исследования были проведены в соответствии с последними положениями ведомства США по контролю за продуктами и лекарствами. В ИКПС были включены целлюлит (рожистое воспаление),

Таблица 1

Динамика выявления резистентных *E. faecalis*/*E. faecium* из патологических материалов от онкологических больных

Препараты	2014 г. <i>E. faecalis</i> / <i>E. faecium</i> (n=489)	2015 г. <i>E. faecalis</i> / <i>E. faecium</i> (n=513)	2016 г. <i>E. faecalis</i> / <i>E. faecium</i> (n=417)
Ванкомицин	3,8–7,7 %	3,7–4,8 %	2,5–6,6 %
Линезолид	0	0	3,8–3,3 %

Таблица 2

Динамика выявления резистентных *S. aureus* из патологических материалов от онкологических больных

Препараты	2014 г. n=160	2015 г. n=194	2016 г. n=341
Оксациллин	10,6 %	10,8 %	21,1 %
Ванкомицин	1,8 %	2,0 %	2,9 %
Линезолид	0 %	1,0 %	1,8 %

раневые инфекции, кожные абсцессы, региональные и системные признаки инфекции. Не было единого мнения в определении тяжести заболевания при ИКПС. Однако были предложены некоторые базовые критерии: лихорадка, лейкоцитоз, критерии сепсиса (синдром системной воспалительной реакции – ССВР), площадь поражения, лимфаденопатия, повышение количества палочкоядерных нейтрофилов. В объединенном анализе подгрупп III фазы тедизолида было оценено влияние различных показателей тяжести заболевания у пациентов с ИКПС во время манифестации инфекционного процесса. В ESTABLISH-1 пациенты в возрасте

18 лет и старше получали исключительно пероральную терапию. В ESTABLISH-2 пациенты в возрасте 12 лет и старше первоначально получали внутривенную терапию в течение 24 ч и при наличии клинического ответа могли быть переведены на пероральный препарат. Оба исследования исключали пациентов, которые получали антибиотики с грамположительной активностью в течение 96 ч до первой дозы исследуемого препарата [10–12]. Первичной конечной точкой было снижение площади поражения $\geq 20\%$ через 48–72 ч после начала исследования препарата. Вторичной конечной точкой был клинический ответ, который оценивался через

Таблица 3

Сравнение линезолида и тедизолида по разным параметрам [15]

Параметры	Линезолид	Тедизолид
Возраст	5 лет и старше	18 лет и старше
Лекарственная форма	1. Таблетки 2. Суспензия для приема внутрь 3. Раствор для инъекций	1. Таблетки 2. Раствор для инъекций
Клинические рекомендации	1. Пневмония 2. Инфекции кожи и мягких тканей	1. Инфекции кожи и мягких тканей
Микробиологическая эффективность	1. <i>Staphylococcus spp</i> (включая MRSA) 2. <i>Enterococcus spp</i> (включая <i>E. faecalis</i> и <i>E. faecium</i> , VRE) 3. <i>Streptococcus spp</i> 4. Коринебактерии 5. Грамотрицательные аэробы (<i>Pasteurella canis</i> и <i>P. multocida</i>) 6. Анаэробы 7. Хламидия пневмонии	1. <i>Staphylococcus aureus</i> (включая MRSA) 2. <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. constellatus</i> 3. <i>E. faecalis</i>
Биодоступность при приеме внутрь	100 %	91 %
Связь с белками	31 %	70–90 %
Выведение	Почками (40 % – в виде метаболита и 30–35 % в виде неизмененного препарата) Через кишечник – 6 и 3 % соответственно	Печенью, кишечником – 82 % Почками – 18 %
Режимы лечения (инфузии и перорально)	Пневмония – 600 мг $\times$ 2 раза в сут, 10–14 дней Энтерококковые инфекции – 600 мг $\times$ 2 раза в сут, 14–28 дней	Инфекции кожи и мягких тканей – 200 мг $\times$ 1 раз в сут, 6 дней
Средняя стоимость курса лечения (руб.) [16]		
Таблетки	12 000	36 000
Инфузии	20 000	35 000

Таблица 4

Выявление оксазолидинон-резистентных *S. epidermidis* в онкологической клинике. Сравнение активности линезолида и тедизолида [4, 17]

№	Патологический материал	Антибактериальные препараты/ Пограничные значения МПК (мг/л) EUCAST: 4 мкг/мл – линезолид и 0,5 мкг/мл – тедизолид		
		Oxa	Lnz	Tdz
1	Мокрота	256	32	2
2	Раневое отделяемое	256	32	2
3	Раневое отделяемое	64	32	32
4	Катетер	128	32	2
5	Катетер	128	32	32
6	Кровь из вены	64	32	32

Примечание: Oxa – оксациллин, Lnz – линезолид, Tdz – тедизолид.

7–14 дней после окончания терапии. В исследованиях оценивали следующие параметры: площадь поражения, лихорадка ($\geq 38^\circ\text{C}$), количество лейкоцитов (WBC) ($\geq 10\,000$ или $< 4\,000$ клеток/ мм^3), ССВР (2 или более из следующих: температура $< 36^\circ\text{C}$ или $> 38^\circ\text{C}$, частота сердечных сокращений > 90 ударов в мин, частота дыхания > 20 вдохов в мин, WBC < 4000 или > 12000 клеток/ мм^3 или $> 10\%$ палочкоядерных нейтрофилов), лимфаденопатия, наличие незрелых нейтрофилов ($> 10\%$ палочкоядерных нейтрофилов), проводили оценку по различным шкалам. В сравнительное исследование были включены 1333 пациента: тедизолид ($n=664$) и линезолид ($n=669$). Больные были сопоставимы по сравниваемым параметрам. В обеих группах отмечена высокая частота лимфаденопатии: 524/664 (78,9 %) и 524/669 (78,3 %) соответственно. Около половины пациентов в каждой группе имели повышение количества лейкоцитов. Области кожного поражения $> 300\text{ см}^2$ наблюдались у 228/664 (34,3 %) пациентов, получавших тедизолид, и у 220/669 (32,9 %) пациентов, получавших линезолид. У части пациентов обеих групп наблюдалась лихорадка, незрелые нейтрофилы в общем анализе крови и признаки ССВР. Клинический ответ в ранних и посттерапевтических точках оценивали в зависимости от степени тяжести заболевания. Ранние показатели клинического эффекта были одинаковыми в обеих группах по всем сравниваемым параметрам. Кроме того, при оценке групп пациентов, выделенных в зависимости от степени тяжести течения инфекции, достоверных различий выявлено не было.

Заключение

Таким образом, тедизолид и линезолид оказались равно эффективными в отношении *VRE* и *MRSA in vitro*, хотя в постмаркетинговых исследованиях предпочтение было отдано тедизолиду [13, 14]. Ошибочные выводы были сделаны при сравнении реальных минимальных ингибирующих концентраций (МИК) обоих препаратов в отношении резистентных грамположительных микроорганизмов. Сравнительная оценка МИК должна производиться в соответствии с параметрами, утвержденными EUCAST. В отношении линезолида и тедизолида эти параметры различны. Сравнение было проведено некорректно. Примером неправильной трактовки полученных результатов являются две работы, где представлены результаты по тестированию 196 и 425 штаммов в отношении этих антибиотиков. МИК (90) *MRSA* к тедизолиду составил 0,5–1 мкг/мл, в то время как к линезолиду – 2 мкг/мл. Был сделан вывод в пользу тедизолида, так как его МИК в 2–4 раза была ниже, чем к линезолиду. Однако, согласно данным EUCAST, пограничные МИК для тедизолида составляют 0,5 мкг/мл, а для линезолида – 4 мкг/мл [17]. Это означает, что в приведенных

исследованиях МИК для тедизолида граничила с резистентностью («промежуточная» чувствительность), а в отношении линезолида полученная МИК была в 2 раза ниже пограничной и соответствовала «чувствительной» зоне. В отношении стрептококков: МИК для тедизолида колебалась от 0,03 до 0,25 мкг/мл, для линезолида – от 0,12 до 1 мкг/мл. Сравнение МИК двух препаратов между собой позволило сделать ошибочные выводы о большей активности тедизолида. Однако, согласно данным EUCAST, пограничные МИК составляют для тедизолида 0,5 мкг/мл, а для линезолида ≤ 2 мкг/мл и > 4 мкг/мл (соответственно «чувствительная» и «резистентная» зоны) [17]. Согласно вышеприведенным данным, для стрептококков МИК для обоих препаратов были в 2 раза ниже пограничной чувствительной зоны, т.е. их *in vitro* активность была одинакова, тогда как в другом исследовании МИК для тедизолида была погранична с резистентной и составила 0,5 мкг/мл. Что касается *E. faecalis* и *VRE (E. faecium)* не заявлен как чувствительный к тедизолиду, поэтому сравнения не проводились), то МИК (90) составили 0,5 мкг/мл против 2 мкг/мл соответственно для тедизолида и линезолида. Однако согласно рекомендациям EUCAST, пограничная зона для энтерококков для линезолида составила 4 мкг/мл, что в 2 раза выше полученной исследователями, а в отношении тедизолида МИК вообще пока не определена [17]. Поэтому описание сравнения МИК в отношении всех грамположительных бактерий для тедизолида в 4 раза ниже, чем для линезолида, не имеет никаких оснований, а выводы о больших потенциях тедизолида ошибочны, поскольку пограничные концентрации, рекомендованные EUCAST для обоих препаратов, абсолютно различны. В целом, согласно выводам вышеуказанных работ, клиническая и микробиологическая эффективность тедизолида и линезолида были сравнимы.

Таким образом, анализ сравнительной (ESTABLISH-1 и ESTABLISH-2) эффективности линезолида и тедизолида при инфекциях кожи и мягких тканей показал равную их эффективность при введении линезолида в дозе 600 мг 2 раза в день в течение 10 сут против тедизолида 200 мг 1 раз в день в течение 6 сут. Частота побочных эффектов также была сравнима. В настоящее время нет единого мнения по длительности терапии подобных инфекций. Рекомендации в целом сводятся к 7–14 и более дням (до 6 нед) в зависимости от течения основного заболевания. В проведенных исследованиях нет группы сравнения с 6-дневным лечением линезолидом, хотя бы в качестве промежуточной точки, доказывающей, что 6-дневный режим линезолида уступает таковому при введении тедизолида. Это доказало равнозначность 6- и 10-дневного режима лечения для тедизолида и линезолида соответственно. Эффективности тедизолида в отношении линезолид-резистентных штаммов

также не выявлено. Кроме того, спектр активности линезолида значительно превышает таковой для тедизолида и включает все энтерококки и анаэробные микроорганизмы, а также не только инфекции мягких тканей, но и различные пневмонии (табл. 4). Однако даже 6-дневный режим тедизолида, согласно заявленным российским ценам, в 2–3 раза превышает 10-дневный курс лечения оригинальным линезолидом (а в настоящее время доступны и более дешевые генерики) [13, 14, 16].

Выводы

Исходя из вышеизложенного, тедизолид уступает линезолиду не только по спектру антимикробного

действия и по показаниям к применению, которые ограничиваются только инфекциями кожи и мягких тканей, но и оказывается препаратом крайне невыгодным в финансовом отношении и не имеющим никаких преимуществ перед линезолидом. Таким образом, анализ известных к настоящему времени исследований позволяет считать линезолид препаратом выбора среди оксазолиденонов для лечения резистентных грамположительных инфекций, что подтверждается также более широким спектром его антимикробной активности, более широкими клиническими показаниями и меньшими финансовыми затратами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. М., 2015. 109. [Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national recommendations. Moscow, 2015. 109. (in Russian)].
2. Petukhova I., Victoria A., Dmitrieva N., Grigoryevskaya Z. Strategy for treatment of nosocomial infections, caused by Enterococcus spp. (*Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*) in cancer patients. 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 2018. E. 0006.
3. Агинова В.В. Стратегия лечения нозокомиальных инфекций, вызванных Enterococcus spp. (*E. faecium*, *E. faecalis*) у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2017; 7(3-S1): 209–210. [Aginova V.V. The strategy of treatment of nosocomial infections caused by Enterococcus spp. (*E. faecium*, *E. faecalis*) in cancer patients. Malignant tumors. 2017; 7 (3-S1): 209–210. (in Russian)].
4. 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. [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. (in Russian)].
5. Терещенко И.В. Лечение нозокомиальных инфекций, вызванных метициллин-резистентными золотистыми стафилококками (MRSA) у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2017; 7 (3-S1): 210–211. [Tereshchenko I.V. Treatment of nosocomial infections caused by methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) in cancer patients. Malignant tumors. 2017; 7 (3-S1): 210–211. (in Russian)].
6. Dmitrieva N., Petukhova I., Sydorenko S., Gostev V. Resistance to linezolid of Staphylococcus spp. strains, isolated from blood of cancer patients. 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 2018. P/E 1827.
7. Wilcox M.H., Dmitrieva N., Gales A.C., Petukhova I., Al-Obeid S., Rossi F., M Blondeau J. Susceptibility testing and reporting of new antibiotics with a focus on tedizolid: an international working group report. Future Microbiol. 2017 Dec; 12: 1523–1532. doi: 10.2217/fmb-2017-0106.
8. Flanagan S., Bartizal K., Minassian S.L., Fang E., Prokocimer P. In Vitro, In Vivo, and Clinical Studies of Tedizolid To Assess the Potential for Peripheral or Central Monoamine Oxidase Interactions. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Jul; 57 (7): 3060–6. doi: 10.1128/AAC.00431-13.
9. Shaw K.J., Poppe S., Schaadt R., Brown-Driver V., Finn J., Pillar C.M., Shinabarger D., Zurenko G. In Vitro Activity of TR-700, the Antibacterial Moiety of the Prodrug TR-701, against Linezolid-Resistant Strains. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Dec; 52 (12): 4442–7. doi: 10.1128/AAC.00859-08.
10. Prokocimer P., Bien P., Deanda C., Pillar C.M., Bartizal K. In Vitro Activity and Microbiological Efficacy of Tedizolid (TR-700) against Gram-Positive Clinical Isolates from a Phase 2 Study of Oral Tedizolid Phosphate (TR-701) in Patients with Complicated Skin and Skin Structure. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Sep; 56 (9): 4608–13. doi: 10.1128/AAC.00458-12.
11. Shorr A.F., Lodise T.P., Corey G.R., De Anda C., Fang E., Das A.F., Prokocimer P. Analysis of the phase 3 ESTABLISH trials of tedizolid versus linezolid in acute bacterial skin and skin structure infections. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Feb; 59 (2): 864–71. doi: 10.1128/AAC.03688-14.
12. Sandison T., De Anda C., Fang E., Das A.F., Prokocimer P. Clinical Response of Tedizolid versus Linezolid in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections by Severity Measure Using a Pooled Analysis from Two Phase 3 Double-Blind Trials. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Apr 24; 61 (5). pii: e02687–16. doi: 10.1128/AAC.02687-16.
13. Prokocimer P., Bien P., De Anda C., Pillar C.M., Bartizal K. In vitro activity and microbiological efficacy of tedizolid (TR-700) against Gram-positive clinical isolates from a phase 2 study of oral tedizolid phosphate (TR-701) in patients with complicated skin and skin structure infections. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Sep; 56 (9): 4608–13. doi: 10.1128/AAC.00458-12.
14. Chen K.H., Huang Y.T., Liao C.H., Sheng W.H., Hsueh P.R. In Vitro Activities of Tedizolid and Linezolid against Gram-Positive Cocci Associated with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections and Pneumonia. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Oct; 59 (10): 6262–5. doi: 10.1128/AAC.00390-15.
15. Реестр лекарственных средств России [Интернет]. URL: <https://www.rlsnet.ru> (дата обращения: 30.05.2018). [The register of medicines of Russia [Internet]. URL: <https://www.rlsnet.ru> (cited: May 30.05.2018)].
16. Справочная по наличию лекарств [Интернет]. URL: <https://www.medlux.ru> (дата обращения: 30.05.2018). [Background on the availability of drugs [Internet]. URL: <https://www.medlux.ru> (cited: 30.05.2018). (in Russian)].
17. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing- EUCAST 2018 [Internet]. URL: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints (cited 30.05.2018).

Поступила/Received 31.05.18
Принята в печать/Accepted 4.07.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дмитриева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-код: 4727-2018. Author ID (РИНЦ): 243733. Author ID (SCOPUS): 56338598600.

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. Author ID (РИНЦ): 710090. Author ID (SCOPUS): 6701329760.

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. Author ID (РИНЦ): 710236. Author ID (SCOPUS): 57200538935.

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: 1991-2017. Author ID (РИНЦ): 266234. Author ID (SCOPUS): 6603332319.

Терещенко Инна Васильевна, доктор медицинских наук, 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. Author ID (РИНЦ): 929834. Author ID (SCOPUS): 57193277015.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Dmitrieva, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. Author ID (SCOPUS): 56338598600.

Irina N. Petukhova, MD, DSc, Leading Research Scientist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: irinapet@list.ru. Author ID (SCOPUS): 6701329760.

Zlata V. Grigorievskaya, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: zlatadoc@list.ru. Author ID (SCOPUS): 57200538935.

Natalia S. Bagirova, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). Author ID (SCOPUS): 6603332319.

Inna V. Tereshchenko, DSc, Research fellow, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: in.ter68@inbox.ru. Author ID (SCOPUS): 57193277015.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Дадыев И.А., Давыдов М.М., Чекини А.К., Анисимов М.А., Герасимов С.С., Шогенов М.С., Ахмедов П.И., Канзапетов М.Р. Резекция бифуркации трахеи в лечении больных немелкоклеточным раком легкого (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 94–105. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-94-105.
For citation: Dadyev I.A., Davydov M.M., Chekini A.K., Anisimov M.A., Gerasimov S.S., Shogenov M.S., Akhmedov P.I., Kanzapetov M.R. Resection of tracheal bifurcation in treatment of non-small cell lung cancer (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 94–105. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-94-105.

РЕЗЕКЦИЯ БИФУРКАЦИИ ТРАХЕИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**И.А. Дадыев^{1,2}, М.М. Давыдов¹, А.К. Чекини¹, М.А. Анисимов¹,
С.С. Герасимов¹, М.С. Шогенов¹, П.И. Ахмедов¹, М.Р. Канзапетов¹**

Научно-исследовательский институт клинической онкологии,
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия¹
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: islamik_07@mail.ru¹
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
г. Москва, Россия²
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1. E-mail: islamik_07@mail.ru²

Аннотация

В течение последних нескольких лет значительные успехи в хирургической технике, анестезиологическом и реанимационном пособиях, а также дифференцированный отбор пациентов привели к улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с распространением на бифуркацию трахеи. В соответствии с действующими критериями отбора пациенты с метастатически пораженными контралатеральными лимфатическими узлами (корень легкого, аортальное окно, паратрахеальная зона) нуждаются в химио- или химиолучевой терапии с последующей оценкой динамики процесса и принятием решения о дальнейшем лечении. Данная группа пациентов считается потенциально неоперабельной. Технические сложности выполнения операций и реанимационно-анестезиологических манипуляций ставят вмешательства с резекцией бифуркации трахеи, бронхов и сосудов в разряд сложнейших. Подобные операции должны проводиться у тщательно отобранных пациентов и только в центрах, имеющих большой опыт подобных операций, что позволяет снизить количество интра- и послеоперационных осложнений до минимума.

Ключевые слова: местнораспространенный рак легкого, бронхопластические операции, каринальная резекция, хирургическое лечение, выживаемость, пневмонэктомия.

RESECTION OF TRACHEAL BIFURCATION IN TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER (LITERATURE REVIEW)

**I.A. Dadyev^{1,2}, M.M. Davydov¹, A.K. Chekini¹, M.A. Anisimov¹, S.S. Gerasimov¹,
M.S. Shogenov¹, P.I. Akhmedov¹, M.R. Kanzapetov¹**

Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
Moscow, Russia¹
24, Kashirskoe Shosse, 115448-Moscow, Russia. E-mail: islamik_07@mail.ru¹
A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia²
20/1, Delegatskaya Street, 127473-Moscow, Russia. E-mail: islamik_07@mail.ru²

Abstract

Over the past few years, significant advances in surgical and anesthetic techniques as well as appropriate selection of patients have led to an improvement in the immediate and long-term treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer with involvement of tracheal bifurcation. In accordance with the current

selection criteria, patients with contralateral lymph node metastases (lung root, aortic window, paratracheal area) require chemotherapy or chemoradiotherapy with subsequent estimation of follow-up and treatment strategy. Surgeries with resection of tracheobronchial bifurcation are considered technically complicated, and they should be performed in carefully selected lung cancer patients and only in specialized centers with extensive experience. It allows the incidence of intra- and postoperative complications to be significantly reduced.

Key words: locally advanced lung cancer, surgical bronchoplasty, carinal resection, surgical treatment, survival, pneumonectomy.

Рак лёгкого занимает лидирующее место по показателям заболеваемости злокачественными новообразованиями. В течение одного года в мире выявляется примерно 1,8 млн впервые заболевших. Смертность при этом заболевании составляет более чем 1,59 млн человек в год (19,4 % от смертности при онкозаболеваниях и около 3 % от общей смертности) [1]. В 2015 г. в России в структуре смертности доля умерших от злокачественных новообразований составила 15,5 % (296 476 случаев). Каждая пятая злокачественная опухоль, диагностируемая у мужчин (21,3 %), локализуется в органах дыхания, у женщин заболеваемость почти в 5 раз ниже (4,1 %). Несмотря на это, среднегодовой темп прироста заболеваемости злокачественными новообразованиями трахеи, бронхов и легких у женщин за период 2004–14 гг. составил 0,56 %, а прирост заболеваемости – 5,83 % (стандартизованные показатели – мировой стандарт) [2]. По данным WHO/GLOBOCAN за 2012 г., в структуре смертности от злокачественных новообразований рак легкого у мужчин занимает первое место, у женщин – второе, уступая раку молочной железы 0,9 % [1].

В первый год после установления диагноза рак легкого погибает 51,4 % больных [3]. Соотношение «заболеваемость – смертность» при раке лёгкого одно из самых неблагоприятных – умирают 95,6 % заболевших [4–6]. Проблема рака легкого перестала быть только медицинской и приобрела социальный характер, что обусловлено быстрым ростом заболеваемости, большими затратами на диагностику и лечение и неудовлетворительными отдаленными результатами лечения.

Эффективность лечения рака легкого зависит от стадии болезни, возможности проведения оперативного вмешательства и его радикальности. В 2014 г. в России рак легкого диагностирован у 53 697 пациентов, при этом I–II стадии заболевания составили 26 %, III стадия – 31 %, IV стадия – 40 %. Только у 10–20 % из вновь заболевших возможно выполнение операции, при этом радикальное хирургическое лечение возможно не более чем у 70–80 % больных [5–9].

Скрининг рака легкого на сегодняшний день достаточно сомнителен. Выполнение рентгенографии у пациентов высокого риска (курильщики, наследственность) не снижает смертность, а выполнение СКТ как более чувствительного метода часто

дает ложноположительные результаты. В связи с тем, что существующие методы диагностики рака легкого не позволяют увеличить количество пациентов с ранними стадиями, а также учитывая невысокую эффективность консервативной терапии, необходимо уменьшать категорию так называемых «иноперабельных» больных НМРЛ III стадии, за счет внедрения комбинированных, расширенно-комбинированных оперативных вмешательств, которые, в свою очередь, позволяют рассчитывать на повышение радикальности лечения и, как следствие, улучшение отдаленных результатов [10–13].

Достойной альтернативы хирургическому лечению рака легкого на данный момент нет. Медиана выживаемости у неоперабельных пациентов после химиотерапии в самостоятельном режиме составляет около 6,5 мес, 1-летняя выживаемость доходит до 25 %. Медиана выживаемости у больных неоперабельным раком легкого после лучевой терапии составляет около 10 мес, 5-летняя выживаемость – не более 5 %. При комбинированной химиолучевой терапии 5-летняя выживаемость повышается до 20–30 % [14–17].

В исследовании Н.Е. Левченко (2016) анализу подверглись больные раком легкого III стадии, которым выполнялись экономные бронхопластические лобэктомии и пневмонэктомии. При бронхопластической лобэктомии односторонняя безрецидивная выживаемость составила 84,6 % при пневмонэктомиях – 88,9 %, 3-летняя безрецидивная выживаемость – 47,1 и 55,3 %, 5-летняя безрецидивная выживаемость – 34,4 и 35,2 % соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости составила 23,4 и 41,0 мес. Разница оказалась статистически недостоверной ($p=0,39$). Все это соотносимо с данными других отечественных и зарубежных авторов [18, 19]. Основываясь на этом, можно сделать вывод о том, что бронхоангиопластические операции являются альтернативой пневмонэктомии при НМРЛ III стадии при наличии противопоказаний, обусловленных низкими функциональными резервами [20].

Существует ряд подобных исследований, где показаны результаты экономных трахео-, бронхо-, ангиопластических операций, которые не уступают по отдаленным результатам пневмонэктомии, многие хирурги выполняют эти операции тора-

Таблица 1

Отдаленные результаты комбинированных пневмонэктомий с резекцией бифуркации трахеи у больных НМРЛ (Т3–4)

Авторы, год публикации	Число больных	5-летняя выживаемость
Detterbeck F.C. et al., 2003 [27]	327	26,0 %
Давыдов М.И. и др., 2005 [28]	39	23,5 %
Харченко В.П. и др., 2005 [29]	205	35,4 %
Roviaro G.C. et al., 2006 [30]	53	33,4 %
Трахтенберг А.Х. и др., 2008 [31]	92	26,9 %
Yildizeli et al., 2008 [24, 26]	92	42,5 %
Marc de Perrot et al., 2005 [32]	119	44 %
Mitchell et al., 2001 [33]	60	42 %
Kazumichi et al., 2004 [34]	35	28,3 %
Порханов и др., 2002 [35]	231	24,7 %
Regnard J.F. et al., 2002 [36]	65	26,5 %

коскопически [21, 22]. Однако к их проведению существуют определенные показания. Наличие метастатического поражения бронхопульмональных лимфоузлов и/или корня легкого является показанием к пневмонэктомии, которая обеспечивает больший радикализм хирургического вмешательства. Пятилетняя выживаемость после экономной лобэктомии и расширенной пневмонэктомии при поражении лимфатических узлов средостения составляет 35,8 и 53,9 %. Необходимо также учитывать и тот факт, что имеется несовпадение микро- и макроскопических границ опухолевого роста – разница по некоторым данным составляет до 20 мм. Все это диктует необходимость оценивать целесообразность выполнения экономных бронхопластических операций в каждом случае, так как нерадикальные R1 резекции нецелесообразны, пятилетняя выживаемость после R1-резекции ниже, чем R0 [23, 24].

D. Grunewald et al. [25] считают потенциально операбельными больных НМРЛ III стадии с поражением легочной артерии (в том числе интраперикардиальным), трахеи, карины, левого предсердия, верхней полой вены и метастазами в лимфатические узлы уровня N3. По мнению этих авторов, неоперабельными являются случаи при диссеминации по плевре и перикарду, диффузное поражение средостения, инфильтрация сердца (исключая левое предсердие), поражение позвонков и вращение в пищевод.

На данный момент резекция бифуркации трахеи в специализированных клиниках не является эксклюзивной. В литературе за последние 15 лет представлены публикации, в которых описан опыт подобных вмешательств от нескольких до трехсот и более [24, 26–37]. Нередко выполняются комбинированные операции с резекцией и протезированием верхней полой вены, подключичных артерий. Есть отдельные публикации о реоперациях с резекцией и пластикой бифуркации трахеи при рецидиве рака легкого. Ряд авторов указывают, что отдаленные результаты лечения больных

после выполнения обычной пневмонэктомии и пневмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи не имеют существенной разницы и остаются удовлетворительными: 5-летняя выживаемость после выполнения пневмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи колеблется от 17 до 44 % в зависимости от поражения лимфатических узлов средостения и радикальности выполненной операции (табл. 1).

Технические сложности выполнения операций и реанимационно-анестезиологических манипуляций ставят операции с резекцией бифуркации трахеи, бронхов и сосудов в разряд сложнейших. Тем не менее необходимость выполнения этого типа вмешательств достаточно высока, что неоднократно подчеркивается в современных публикациях ведущих отечественных и зарубежных клиник. Одним из наиболее сложных разделов торакальной онкохирургии является выполнение трахеобронхопластических операций с резекцией бифуркации трахеи. Этот тип вмешательства требует как высокой хирургической техники, так и высококвалифицированного анестезиологического и реанимационного обеспечения, что позволяет снизить количество интра- и послеоперационных осложнений до минимума.

Разница послеоперационных осложнений обусловлена не только несовершенством техники исполнения (по данным ряда авторов, частота несостоятельности бронхиального шва составляет порядка 15–20 %), но и техническим оснащением клиники. Большая разница в непосредственных и отдаленных результатах лечения больных НМРЛ с поражением бифуркации трахеи говорит о том, что эта проблема остается актуальной и необходимы пути оптимизации результатов лечения.

Особенности анестезиологического обеспечения

Анестезиологическое обеспечение при резекции бифуркации трахеи является сложной задачей. Характер операции диктует необходимость изоляции и одноплеменной вентиляции легких, высокочастот-

ной вентиляции лёгких, материально-технической готовности к лечению массивной кровопотери. Стратегией проведения анестезии при торакальных операциях в целом и резекции бифуркации трахеи в особенности является нацеленность на максимально раннюю активизацию, перевод на самостоятельное дыхание, активная профилактика повреждения здорового лёгкого, что возможно реализовать только при хорошем обезболивании и управляемости всеми компонентами анестезии.

Общепризнанным считается мультимодальный подход к обезболиванию, когда аналгезия достигается назначением ряда препаратов с различным механизмом действия (например, ингаляционный наркоз + опиоиды + НПВС + неопиоидные центральные анальгетики). В то же время комбинация регионарных методик в сочетании с неглубоким ингаляционным наркозом считается наиболее универсальной для большинства высокотравматичных операций. При этом принцип «мультимодальности» применяется к обоим методикам: в эпидуральный катетер, устанавливаемый на сегментарном уровне (Th_{IV-VI} при торакотомии, Th_{I-III} при стернотомии), вводится смесь низкоконцентрированного местного анестетика (0,2 % ропивакаин) в сочетании с опиоидом фентанилом (2 мкг/мл) и низкими дозами адреналина 0,01 % (2 мкг/мл). Каждый из препаратов имеет низкую концентрацию и, соответственно, вероятность развития побочных эффектов и усиливает обезболивающий эффект друг друга на сегментарном уровне спинного мозга. В то же время адреналин, действуя локально благодаря воздействию на альфа-адренорецепторы, способен не только к самостоятельной анальгетической активности, но и, суживая сосуды эпидурального пространства, предотвратить резорбцию местного анестетика и фентанила в системный кровоток, что проявляется отсутствием седации и пролонгированием действия местного анестетика. Низкие дозы местного анестетика ропивакаина и его свойства («дифференцированная» блокада) определяют отсутствие моторного блока на соответствующем сегментарном уровне, а симпатическая блокада оказывается не тотальной и легко преодолимой при введении низких доз вазопрессоров, а также не препятствует реализации защитных механизмов (в том числе «централизации кровообращения») при массивной кровопотере. Лечебное воздействие грудной эпидуральной аналгезии следует использовать и после операции, продолжив введение обезболивающей смеси с помощью одноразовых эластомерных помп с регулируемой скоростью. Сочетание грудной эпидуральной аналгезии с неглубоким ингаляционным наркозом на основе современных препаратов (севофлуран, десфлуран) называют мультимодальной комбинированной анестезией, которую следует признать оптимальной методикой при травматичных вмешательствах торакотомным или стернотомным доступом. Данная

методика запатентована «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» как медицинская технология в 2010 г. Этот метод позволяет экстубировать пациентов на операционном столе и максимально рано активизировать без побочных эффектов.

Абсолютными противопоказаниями к катетеризации эпидурального пространства являются коагулопатия любого происхождения, выраженная тромбоцитопения (50 и менее), шок любой этиологии и признаки инфекции в месте предполагаемой пункции. При невозможности установки эпидурального катетера, при торакотомии альтернативной методикой регионарной анестезии признаётся грудная паравerteбральная блокада на стороне операции. При условии правильной установки катетера грудная паравerteбральная блокада способна обеспечить хорошее обезбоживание на всех этапах, при потенциально лучшем профиле безопасности: отсутствие или меньшая частота артериальной гипотензии, меньшая потенциальная опасность гематомы. Для успешной установки паравerteбрального катетера может применяться нейростимулятор. «Золотым стандартом» в мире является ультразвуковая навигация, которая в России малодоступна. В ряде отечественных и зарубежных клиник практикуется установка катетера хирургом под прямым визуальным контролем в конце операции, что может служить альтернативой послеоперационному обезболиванию.

Одной из важнейших задач при выполнении этого типа оперативного вмешательства является обеспечение адекватной искусственной вентиляции легких и поддержания нормального газового состава артериальной крови. Резекция бифуркации трахеи с опухолью и восстановление ее целостности сопровождаются разгерметизацией дыхательного контура, при этом традиционная ИВЛ невозможна или крайне затруднительна. До вскрытия просвета трахеи отключение легкого может реализовываться различными методами, в зависимости от степени изменения анатомии трахеи и главных бронхов и необходимости изоляции здорового лёгкого (кровь, мокрота и т. д.): двухпросветной (Карленса, Робертшу) или однопросветной (Гордона – Грина, Макинтош – Литердейл) эндобронхиальной трубкой. Непосредственно перед вскрытием просвета трахеи манжеты эндобронхиальной трубки сдуваются, дистальная часть трубки подтягивается в трахею и через бронхиальный канал, в главный бронх здорового лёгкого заводится катетер для высокочастотной вентиляции. Высокочастотная вентиляция легких проводится с частотой 100–120 в 1 мин и рабочим давлением 0,5–2 атм.

Применение высокочастотной вентиляции (ВЧ) значительно улучшает условия оперирования, но требует постоянного внимания: подвижный катетер не должен изменять своего положения во время операции, поэтому иногда целесообразно временно подшивать катетер к дистальному

участку резецируемой трахеи или бронха. Кроме того, следует убедиться, что контур открытый, т.е. выдох возможен. Если при проведении ВЧ ИВЛ выдох будет затруднён, то это немедленно вызовет перераздувание лёгкого и баротравму. Значительно повышаются требования к гемостазу окружающих тканей, так как следует избегать попадания даже незначительного количества крови в бронхиальное дерево. После формирования трахеобронхиального анастомоза ВЧ ИВЛ прекращают, раздувают трахеальную манжету эндобронхиальной трубки и возобновляют традиционную вентиляцию лёгких. Перед завершением операции выполняется фибро-бронхоскопия для оценки состояния анастомоза и санации.

Профилактика повреждения здорового лёгкого достигается применением пневмонпротективных режимов ИВЛ (снижение дыхательного объёма до 5 мл/кг веса тела при однолёгочной вентиляции, положительное давление в конце выдоха, рекрутирующие манёвры), ограничительной стратегией инфузионной терапии и активной респираторной терапией после операции (побуждающая спирометрия, ранняя вертикализация и т. д.).

Современная комбинированная анестезия является управляемой, позволяет добиться быстрого безболезненного пробуждения и перевода пациента на самостоятельное дыхание, что предотвращает резкие подъемы эндотрахеального давления и вероятность повреждения анастомоза. Однако участие анестезиолога в лечении данных больных значительно шире и включает период предоперационного планирования, интраоперационного управления и создания условий для ранней реабилитации.

Хирургическое лечение

Исторический очерк

Первые публикации, относящиеся к хирургии бифуркации трахеи, датируются 1949 г., когда в эксперименте Grindlay et al. выполнили пневмонэктомию справа с резекцией бифуркации у собаки [39]. Ehrlich et al. в 1952 г. сообщили о пневмонэктомии слева с резекцией бифуркации трахеи и анастомозом правого главного бронха трахеей по типу «конец в бок» у собаки [40]. С этого времени был выполнен ряд подобных операций с реконструкцией бифуркации трахеи у животных [41–49].

Первые упоминания о резекции бифуркации трахеи у человека относятся к 1950 г., когда Abbott et al. сообщили о 5 правосторонних пневмонэктомиях с краевой резекцией бифуркации трахеи, 2 пациента погибли [46]. До этого времени все больные с распространением опухоли на бифуркацию трахеи считались неоперабельными. В 1955 г. Björk et al. из левого торакотомного доступа выполнили несколько пневмонэктомий с резекцией бифуркации трахеи. Abbey-Smith и Nigan [47, 48] позже описали аналогичный левосторонний доступ к бифуркации трахеи в 1979 г. у пациентов

с опухолевым поражением проксимальных отделов левого главного бронха. В 1963 г. Grillo [49] выполнил резекцию киля карины и нижней трети трахеи протяженностью 4 см с формированием новой бифуркации трахеи у пациента с аденокистозным раком. В 1966 г. Mathey et al. [50] сообщили о результатах лечения 5 пациентов, которым была выполнена резекция бифуркации трахеи из торакотомного доступа по поводу злокачественных новообразований легкого. Однако авторы полагали, что стернотомия может быть предпочтительнее. Трём пациентам была выполнена пневмонэктомия, 2 – частичная резекция легких.

Опыт каринальных резекций и реконструкций рос медленно. С 1974 по 1982 г. было опубликовано всего несколько работ, из них наиболее известны: Eschaspasse et al. [51], Perelman et al. [52] и Grillo et al. [53], в которых сообщалось о результатах лечения в общей сложности 84 больных, перенесших резекцию и реконструкцию бифуркации трахеи. Интраоперационная летальность в то время достигала 30–40 %, основными осложнениями являлись острый респираторный дистресс-синдром, постпневмонэктомический отек легкого некардиогенной природы. Mathisen считал это осложнение результатом баротравмы, причиненной во время операции [54]. Изменения условий проведения анестезиологического пособия, а именно более внимательное определение объемов вентиляции и давления в воздухоносных путях, а также оптимизация реанимационного пособия позволили сократить ближайшую послеоперационную смертность до 10 % и менее [55–57].

Хирургический доступ

Большинство хирургов отдавали предпочтение боковой торакотомии [49, 51, 53, 58, 59]. Левая боковая торакотомия использовалась при поражении левого главного бронха и киля карины, с небольшим переходом на трахею [50, 51, 53, 60, 61]. В некоторых работах использовалась левая заднебоковая торакотомия [48, 62]. Срединная стернотомия для доступа к бифуркации трахеи впервые описана F.A. Goeltz [63] в 1907 г. для удаления инородных тел. M. Maeda et al. [61] добавили левую переднебоковую торакотомию к стернотомии для улучшения доступа. Grillo [53] использовал двустороннюю торакотомию с поперечной стернотомией (разрез «раскладушка») для свободного доступа к килю и к обеим плевральным полостям, при сложных поражениях, особенно при вовлечении левого главного бронха, карины с высоким поражением трахеи.

При поражении правого главного бронха с переходом на бифуркацию трахеи используется стандартная передняя либо задняя боковая торакотомия справа. М.И. Давыдов и Б.В. Петровский отдавали предпочтение переднему боковому доступу по причине его практически полной универсальности, позволяющей свободно манипулировать на всех элементах корня легкого, средостения, грудной

стенки и перикарда [64, 65]. Ряд авторов при подобных вмешательствах предпочитают задний доступ [66].

При опухолевом поражении левого главного бронха с переходом на бифуркацию трахеи доступ к килу карины из левого переднебокового доступа затруднен из-за анатомических особенностей — дуга аорты и левые подключичная и общая сонная артерии располагаются непосредственно над левым главным бронхом и бифуркацией трахеи. В связи с чем были разработаны некоторые модификации, например: левое легкое мобилизуется полностью из стандартного левостороннего переднебокового доступа, выполняется пневмонэктомия с лимфодиссекцией, затем выполняется передняя боковая торакотомия справа и больному резецируют бифуркацию трахеи с формированием анастомоза между правым главным бронхом и трахеей по типу «конец в конец» из правой плевральной полости [57]. Также при необходимости выполнения резекции левого главного бронха и бифуркации трахеи используются «разрез раскладушка» [53] и стернотомия в разных модификациях — полная продольная стернотомия, стерно-торакотомия. Однако при выполнении пневмонэктомии слева с резекцией бифуркации трахеи из стернотомного доступа также существует несколько возможных технических трудностей. Так, при наличии спаечного процесса в левой плевральной полости мобилизация легкого из стернотомного доступа представляет собой большую техническую трудность; выполнение полноценной лимфодиссекции из стернотомного доступа может быть затруднительно в области задней части корня легкого в связи с топографией сердца, а увеличение силы ретракции сердца вызывает нежелательные последствия в виде возникновения аритмии и нарушения гемодинамики вследствие гипотензии. Эти нежелательные последствия могут быть преодолены путем выполнения торакоскопии слева с полноценной лимфодиссекцией и мобилизацией структур корня легкого [35].

Типы хирургических вмешательств

Лобэктомия, билобэктомия с резекцией бифуркации трахеи; пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи.

Типы резекции бифуркации трахеи

Краевая, клиновидная, циркулярная [35, 53].

Варианты трахеобронхиальных анастомозов

При пневмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи используется анастомоз «конец в конец» оставшегося главного бронха и трахеи.

При выполнении операций с сохранением одной или нескольких долей пораженного опухолью легкого используется несколько вариантов анастомозов:

Верхняя лобэктомия справа с резекцией бифуркации трахеи

а. Анастомоз промежуточного бронха с трахеей «конец в конец», затем выполняется анастомоз трахеи с левым главным бронхом «конец в бок».

б. Обращенные друг к другу края просвета промежуточного и левого главного бронхов клиновидно иссекаются и по краям образовавшихся клиньев сшиваются друг с другом так, чтобы образовался один общий просвет, соответствующий диаметру трахеи. Затем накладывается второй типичный анастомоз по способу «конец в конец» с отрезком трахеи. Этот вариант соустья получил название «анастомоз-штанишки» (рис. 1).

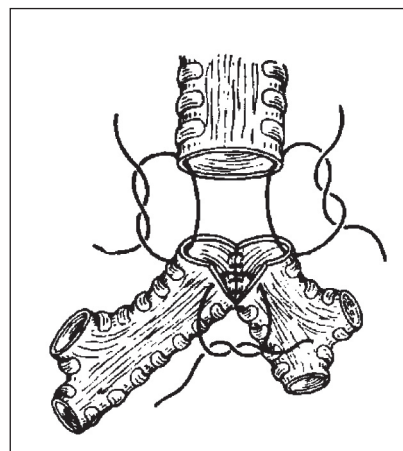


Рис. 1. Трахеобронхиальный «анастомоз-штанишки»

с. Анастомоз левого главного бронха с трахеей «конец в конец», далее формирование анастомоза промежуточного бронха с трахеей либо левым главным бронхом по типу «конец в бок» (рис. 2, 3) [35, 53].

Нижняя билобэктомия справа с резекцией бифуркации трахеи выполняется в случае опухолевого поражения промежуточного бронха либо нижнедолевого бронха с переходом на промежуточный бронх, но без поражения правого верхнедолевого бронха и наличия конгломерата метастатически измененных лимфатических узлов области бифуркации трахеи с инфильтрацией килы карины (рис. 4).

Способы формирования межбронхиальных анастомозов

Формирование межбронхиального (трахеобронхиального) анастомоза по М.И. Давыдову (рис. 5):

— Этап 1. Сопоставление анастомозируемых концов хрящей бронхов двумя отдельными лигатурами, проводимыми через межхрящевые пространства у концов хрящей, без завязывания (лигатуры № 1 и 2).

— Этап 2. Соединение мембранозных частей бронхов отдельным непрерывным швом (лигатура № 3).

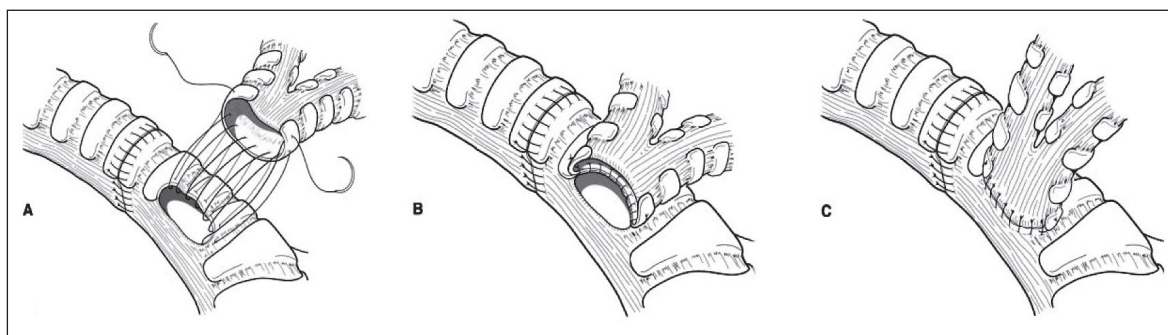


Рис. 2. Анастомоз промежуточного бронха с левым главным бронхом «конец в бок», который предварительно соединен с трахеей «конец в конец»

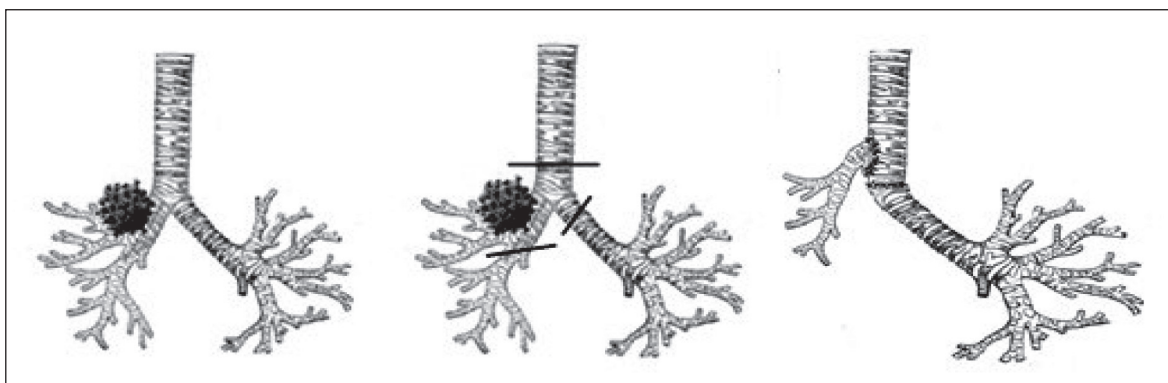


Рис. 3. Анастомоз промежуточного бронха с трахеей «конец в бок», который предварительно соединен с левым главным бронхом «конец в конец»

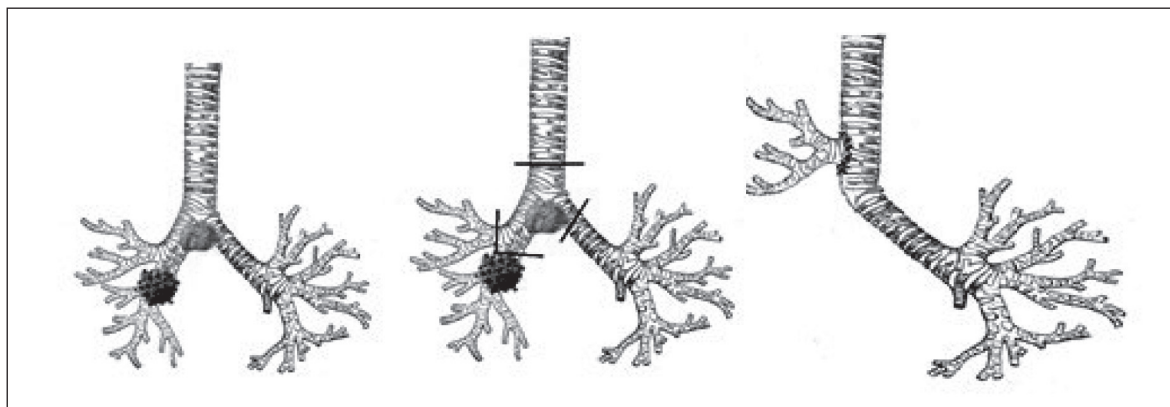


Рис. 4. Анастомоз между левым главным бронхом и трахеей по типу «конец в конец» и верхнедолевым бронхом с трахеей по типу «конец в бок», при нижней билобэктомии справа с циркулярной резекцией бифуркации трахеи

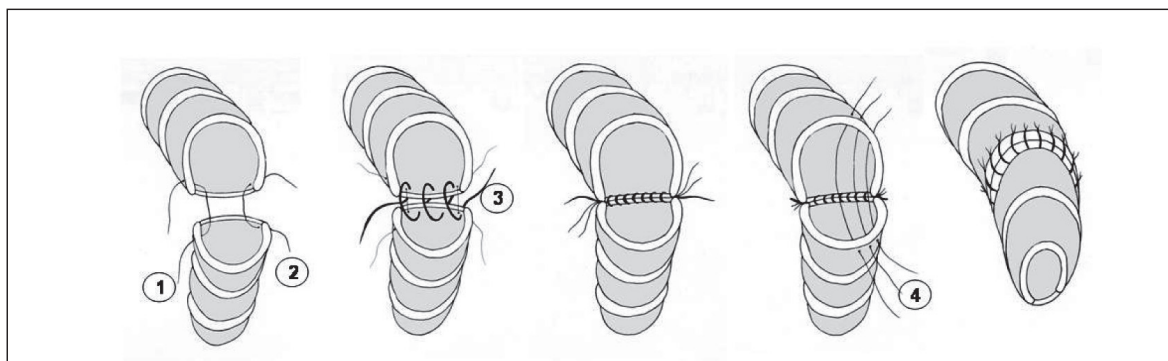


Рис. 5. Формирование межбронхиального (трахео-бронхиального) анастомоза по М.И. Давыдову

– Этап 3. Завязывание лигатур; сначала – лигатур № 1 и 2, анастомозирующих концы хрящей, затем – этих (уже завязанных) лигатур с концами лигатуры, соединяющей мембранозные части бронхов.

– Этап 4. Сопоставление хрящевых частей бронхов отдельными лигатурами (№ 4).

– Этап 5. Завязывание лигатур, сопоставляющих хрящевые части бронхов с последующим укрытием зоны анастомоза лоскутом медиастинальной плевры.

Формирование межбронхиального анастомоза по Е.В. Левченко: разработан для трахеобронхиального анастомоза после пневмонэктомии справа с циркулярной резекцией бифуркации трахеи. При его формировании накладывают отдельные узловые швы на левую полуокружность анастомозируемых частей трахеи и бронха через межхрящевые промежутки трахеи и левого главного бронха (рис. 6). Накладывают отдельные узловые швы на правую половину анастомозируемых частей трахеи и бронха следующим образом: первый шов накладывают через межхрящевую часть левого главного бронха и середину хрящевого полукольца трахеи; второй шов – через середину хрящевого полукольца левого главного бронха и межхрящевую часть трахеи. Чередуют швы. Инвагинируют при формировании анастомоза левый главный бронх в просвет трахеи на ширину хрящевого полукольца по левой полуокружности, на 1/2, 1/3 ширины хрящевого полукольца по правой полуокружности анастомоза. Способ позволяет перераспределить часть нагрузки с правой полуокружности анастомоза на левую, повысить надежность анастомоза.

У вышеперечисленных методик существуют разные модификации, например анастомоз по Кагану, Бежину и т.д. Некоторые авторы предлагают использование непрерывного циркулярного шва, однако недостатки этой техники (при нарушении целостности нити происходит полное разобщение соустья) не позволяют широко применять методику циркулярного анастомоза.

При несоответствии диаметров сопоставляемых бронхов для анастомоза «конец в конец» есть несколько способов устранения этих проблем:

– увеличение межшовного интервала между лигатурами на каудальной и краниальной культих бронха [49, 65]. Преимущество этой техники в ее технической простоте. К недостаткам можно отнести высокий риск несостоятельности анастомоза в случае большой разницы в диаметрах каудальной и краниальной культих бронхов;

– сужение бронха большего диаметра за счёт гофрирования мембранозной части трахеи, что достигается путём наложения П-образных швов [67, 68];

– формирование анастомоза возможно с выполнением ротации трахеи. Суть метода заключается в том, что дистальный и проксимальный концы ротируются друг относительно друга на 30–60°, и это даёт возможность адаптировать анастомозируемые участки за счёт растяжения мембранозной части [69, 70];

– косое пересечение бронха меньшего диаметра [71, 72]. Данная методика связана с повреждением полухрящевых колец и требует точного сопоставления слизистой оболочки сшиваемых бронхов во избежание выпячивания концов пересеченных хрящей в просвет анастомоза, при этом нередко ухудшаются процессы репарации и нарушается бронхиальная архитектоника;

– клиновидное иссечение хрящевой части бронха большего диаметра с последующим ушиванием [73]. При этом способе возникают определенные сложности в сопоставлении краев клиновидного дефекта, концы хрящей выступают в просвет и как следствие происходит нарушение эпителизации.

Кроме того, существует так называемый инвагинационный способ, который использует принцип телескопа, когда хрящевая часть главного бронха проводится в просвет трахеи на 1–2 мм, а мембранозная сшивается по типу край в край, формирование анастомоза достигается путем вкола иглы ближе к краю бронха большего диаметра и дальше от линии резекции бронха меньшего калибра с инвагинацией бронха меньшего диаметра в больший на одно хрящевое полукольцо. Предложена также методика с инвагинацией 2–3 полуколец. Некоторые авторы относят к недостаткам описанной техники развитие послеоперационных стриктур [74, 75].

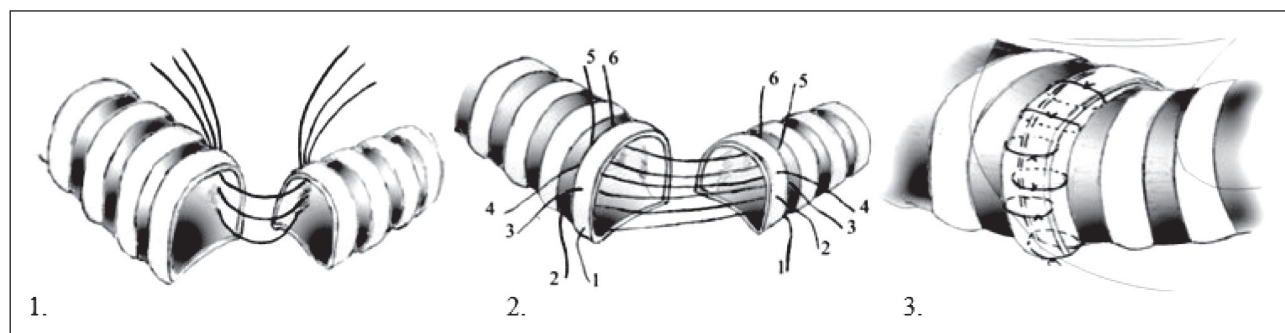


Рис. 6. Формирование межбронхиального анастомоза по Е.В. Левченко

Несмотря на широкое распространение реконструктивных операций на бронхиальном дереве, в медицинской литературе мало данных по сравнению методик межбронхиальных анастомозов. Так, в работе E. Palade et al. [75] сравнивались 2 группы пациентов. В первой группе межбронхиальный анастомоз формировался по типу «конец в конец». Во второй группе использовался инвагинационный способ. В результате анализа достоверных различий в группах выявлено не было.

Таким образом, при изучении российских и зарубежных публикаций, посвященных оценке отдаленных результатов лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого с распространением на бифуркацию трахеи, мы получили данные, что 5-летняя выживаемость после лоб-, билобэктомии с резекцией бифуркации трахеи достигается лишь у 45–48 % (в случае отсутствия поражения лимфатических узлов). Кроме того, есть ряд работ, которые сравнивают результаты лечения больных, где в одной группе выполнялась экономная лоб/билобэктомия с резекцией бифуркации трахеи, в другой группе – пневмонэктомия. Так, например, в работе В.П. Харченко и др. (2008) сообщается, что 5-летняя выживаемость пациентов, перенесших лоб/билобэктомию с резекцией бифуркации трахеи, составляет $42,5 \pm 3,3$ %, что почти в 2 раза

выше, чем после пневмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи – $21,4 \pm 1,5$ % ($p < 0,05$), а 10-летней выживаемости в 3 раза выше – $25,5 \pm 4,5$ и $8,6 \pm 2,5$ % соответственно ($p < 0,05$) [76]. Однако наличие метастазов в бронхопульмональных лимфоузлах и/или корне легкого мы считаем показанием к пневмонэктомии, которая обеспечивает больший радикализм хирургического вмешательства [77–80] и, по данным некоторых авторов, улучшает отдаленные результаты по сравнению с экономной бронхопластической лоб/билобэктомией. Результаты послеоперационной летальности после пневмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи в специализированных клиниках не превышают 4–8 %, что сопоставимо с показателями летальности после стандартной пневмонэктомии, а результаты 5-летней выживаемости у таких пациентов, по данным разных авторов, достигают 40 %, что в совокупности полностью оправдывает данный вид хирургического вмешательства.

Комбинированное лечение с до- и послеоперационной химиолучевой терапией улучшает результаты лечения немелкоклеточного рака легкого с распространением на бифуркацию трахеи, однако при поражении лимфатических узлов N2 они остаются неудовлетворительными и редко достигают 5-летней выживаемости, равной 5–7 % [36].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lung Cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. GLOBOCAN 2012 [Internet]. URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (cited 20.04.2018).
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017. 4–5, 131–132. [Kaprין A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. State of cancer care in Russia in 2015. Moscow, 2017. 4–5, 131–132. (in Russian)].
3. Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации [Internet]. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rossstat_main/rosstat/ru (cited 20.04.2018). [Federal State Statistics Service of the Russian Federation [Internet]. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rossstat_main/rosstat/en (cited 04/20/2018). (in Russian)].
4. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб., 2007. 422. [Merabishvili V.M. Cancer in worldwide, Russia, St. Petersburg, 2007. 422. (in Russian)].
5. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. М., 1994. 160. [Davydov M.I., Polotsky B.E. Lung cancer. Moscow, 1994. 160. (in Russian)].
6. Бычков М.Б. Химиотерапия распространенного немелкоклеточного рака легкого. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2003; 1: 8–12. [Bychkov M.B. Chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer. Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2003; 1: 8–12. (in Russian)].
7. Bergman B., Aaronson N.K., Ahmedzai S., Kaasa S., Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: A modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. Eur J Cancer. 1994; 30A: 635–642.
8. Берлавлетов С. Причины смерти радикально оперированных больных раком легкого. Вопросы онкологии. 1978; 24 (2): 88–92. [Burlavletov S. Causes of death of radically operated lung cancer patients. Questions of oncology. 1978; 24 (2): 88–92. (in Russian)].
9. Полоцкий Б.Е., Давыдов М.И., Стилиди И.С., Лактионов К.К., Волков С.М., Герасимов С.С., Аллахвердиев А.К. Хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком легкого III стадии. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2004; 1: 33–43. [Polotsky B.E., Davydov M.I., Stilidi I.S., Laktionov K.K., Volkov S.M., Gerasimov S.S., Allahverdiyev A.K. Surgical treatment of patients with stage III non-small cell lung cancer. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2004; 1: 33–43. (in Russian)].
10. Скрининг рака легкого [Internet]. URL: <http://www.pror.ru/screening/lung> (cited 20.04.2018). [Screening of lung cancer [Internet]. URL: <http://www.pror.ru/screening/lung> (cited on 04/20/2018).]
11. Полоцкий Б.Е. Рекомендации по ранней диагностике рака легкого. М., 2014 [Интернет]. URL: www.russianradiology.ru/jour/manager/files/113-248-1-SM.pdf (дата обращения: 20.04.2018). [Polotsky B.E. Guidelines for early lung cancer detection. M., 2014 [Internet]. URL: www.russianradiology.ru/jour/manager/files/113-248-1-SM.pdf (cited 20.04.2018). (in Russian)].
12. Wiener R.S., Gould M.K., Arenberg D.A., Au D.H., Fennig K., Lamb C.R., Mazzone P.J., Midhun D.E., Napoli M., Ost D.E., Powell C.A., Rivera M.P., Slatore C.G., Tanner N.T., Vachani A., Wisnivesky J.P., Yoon S.H.; ATS/ACCP Committee on Low-Dose CT Lung Cancer Screening in Clinical Practice. An official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians policy statement: implementation of low-dose computed tomography lung cancer screening programs in clinical practice. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Oct 1; 192 (7): 881–91. doi: 10.1164/rccm.201508-1671ST.
13. Humphrey L.L., Deffebach M., Pappas M., Baumann C., Artis K., Mitchell J.P., Zakher B., Fu R., Slatore C.G. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. Ann Intern Med. 2013; 159: 411–420.
14. Bradley J.D., Paulus R., Komaki R., Masters G., Blumenschein G., Schild S., Bogart J., Hu C., Forster K., Magliocco A., Kavadi V., Garces Y.I., Narayan S., Iyengar P., Robinson C., Wynn R.B., Koprowski C., Meng J., Beitler J., Gaur R., Curran W.Jr., Choy H. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617). Lancet Oncol. 2015; (2): 187–199. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71207-0.
15. Curran W.Jr., Paulus R., Langer C.J., Komaki R., Lee J.S., Houser S., Movsas B., Wasserman T., Rosenthal S.A., Gore E., Machta M., Sause W., Cox J.D. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 94. J Natl Cancer Inst. 2011; 103 (19): 1452–1460. doi: 10.1093/jnci/djr325.
16. De Ruyscher D., Botterweck A., Dirx M., Pijls-Johannesma M., Wanders R., Hochstenbag M., Dingemans A.M., Bootsma G., Geraedts W., Simons J., Pitz C., Lambin P. Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study. Ann Oncol. 2009; 20 (1): 98–102. doi: 10.1093/annonc/mdn559.
17. Rigas J.R., Kelly K. Current treatment paradigms for locally advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2007; 2 (Suppl. 2): 77–85. doi: 10.1097/01.JTO.0000269735.21209.bc.

18. Berry M.F., Worni M., Wang X., Harpole D.H., D'Amico T.A., Onaitis M.W. Sleeve Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer With N1 Nodal Disease Does Not Compromise Survival. *Ann Thorac Surg.* 2014 Jan; 97 (1): 230–5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.09.016.
19. Parissis H., Leotsinidis M., Hughes A., McGovern E., Luke D., Young V. Comparative analysis and outcomes of sleeve resection versus pneumonectomy. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2009 Apr; 17 (2): 175–82. doi: 10.1177/0218492309103309.
20. Nagayasu T., Matsumoto K., Tagawa T., Nakamura A., Yamasaki N., Nanashima A. Factors affecting survival after bronchoplasty and broncho-angioplasty for lung cancer: single institutional review of 147 patients. *European Journal Cardio-Thoracic Surgery.* 2006; 29 (4): 585–590. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.12.044.
21. Demmy T.L., James T.A., Swanson S.J., McKenna R.J., D'Amico T.A. Troubleshooting video-assisted thoracic surgery lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79: 1744–1753. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.05.015.
22. McKenna R.J.Jr., Houck W., Fuller C.B. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases. *Ann Thorac Surg.* 2006 Feb; 81 (2): 421–5; discussion 425–6.
23. Колесник А.П. Хирургическое лечение рака легкого. Украинский журнал хирургии. 2012; 3 (18): 99–106. [Kolesnik A.P. Surgical treatment of lung cancer. *Ukrainian Journal of Surgery.* 2012; 3 (18): 99–106. (in Russian)].
24. Bedrettin Yildizeli, Darteville P.G., Fadel E., Mussot S., Chapelier A. Results of Primary Surgery With T4 Non-Small Cell Lung Cancer During a 25-Year Period in a Single Center: The Benefit is Worth the Risk. *Ann Thor Surg.* 2008; 86 (4): 1065–1075.
25. Grunenwald D.H., André F., Le Pêchoux C., Girard P., Lamer C., Laplanche A., Tarayre M., Arriagada R., Le Chevalier T. Benefit of surgery after chemoradiotherapy in IIIB (T4 and/or N3) non-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Oct; 122 (4): 796–802.
26. Yildizeli B., Darteville P.G., Fadel E., Mussot S., Chapelier A. Radical resections for T4 lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2008 Oct; 86 (4): 1065–75; discussion 1074–5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.004.
27. Dettmerbeck F.C., Jones D.R., Kernstine K.H., Naunheim K.S.; American College of Physicians. Lung cancer. Special treatment issues. *Chest.* 2003 Jan; 123 (1 Suppl): 244S–258S.
28. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Герасимов С.С. Резекция бифуркации трахеи при немелкоклеточном раке легкого. Материалы 3-й международной конференции по торакальной хирургии. М., 2005; 42–43. [Davydov M.I., Polotsky B.E., Gerasimov S.S. Resection of trachea bifurcation with non-small cell lung cancer. Materials of the 3rd International Conference on Thoracic Surgery. Moscow, 2005; 42–43. (in Russian)].
29. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Гваришвили А.А. Реконструктивные операции в лечении опухолей легких. Материалы 3-й Московской международной конф. по торакальной хирургии. М., 2005; 126–129. [Kharchenko V.P., Chkhikvadze V.D., Gvarshvili A.A. Reconstructive surgery in the treatment of lung tumors. Materials of the 3rd Moscow International Conf. on thoracic surgery. Moscow, 2005; 126–129. (in Russian)].
30. Roviato G., Vergani C., Maciocco M., Varoli F., Francese M., Despini L. Tracheal sleeve pneumonectomy: long-term outcome. *Lung Cancer.* 2006; 52 (1): 105–110. doi: 10.1016/j.lungcan.2005.12.001.
31. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Рак легкого. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2008; 4: 3–9. [Trakhtenberg A.Kh., Kolbanov K.I. Lung cancer. Atmosphere. Pulmonology and allergology. 2008; 4: 3–9. (in Russian)].
32. de Perrot M., Fadel E., Mercier O., Mussot S., Chapelier A., Darteville P. Improvement of surgical bronchoplasty in lung cancer patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Jan; 131 (1): 81–9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.07.062.
33. Mitchell J.D., Mathisen D.J., Wright C.D., Wain J.C., Donahue D.M., Allan J.S., Moncure A.C., Grillo H.C. Resection for bronchogenic carcinoma involving the carina: long-term results and effect of nodal status on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 12–14, 65–71. doi: 10.1067/mtc.2001.112832.
34. Yamamoto K., Miyamoto Y., Ohsumi A., Imanishi N., Kojima F. Results of surgical resection for tracheobronchial cancer involving the tracheal carina. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Jun; 55 (6): 231–9; discussion 238–9.
35. Porhanov V.A., Poliakov I.S., Selvaschuk A.P., Grechishkin A.I., Sitnik S.D., Nikolaev I.F., Efimtsev J.P., Marchenko L.G. Indications and results of sleeve carinal resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Nov; 22 (5): 685–94.
36. Regnard J.F., Perrotin C., Giovannetti R., Schussler O., Petino A., Spaggiari L., Alifano M., Magdeleinat P. Resection for tumor with carinal involvement: technical aspects, results and prognostic factors. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80: 1841–1846. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.04.032.
37. Faber L.P. Sleeve lobectomy. *Chest Surg Clin N Am.* 1995; 5: 233–251.
38. Zuin A., Marulli G., Breda C., Bulf R., Schiavon M., Rebusso A., Di Chiara F., Rea F. Pneumonectomy for lung cancer over the age of 75 years: is it worthwhile? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Jun; 10 (6): 931–5; discussion 935. doi: 10.1510/icvts.2009.224279.
39. Mathisen D.J., Kuo E.Y., Hahn C., Moncure A.C., Wain J.C., Grillo H.C., Hurford W.E., Wright C.D. Inhaled nitric oxide for adult respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg.* 1998; 66: 1894–1902.
40. Ehrlich R.W., Meyer R.P., Taylor C., Hass G.M., Miller E.M. Reconstruction of the tracheobronchial tree with resection of the lung, carina and lower trachea. *Surg Gynecol Obstet.* 1952; 94: 570–576.
41. Kiriluk L.B., Merendino K.A. An experimental evaluation in the dog of bronchial transplantation, bronchial, tracheal and tracheobronchial resection with reconstruction. *Ann Surg.* 1953; 137: 490–503.
42. Nicks R. Restoration and reconstruction of the trachea and main bronchi. *J Thorac Surg.* 1956; 32: 226–245.
43. Björk V.O., Rodriguez L.E. Reconstruction of the trachea and its bifurcation (an experimental study). *J Thorac Surg.* 1958; 35: 596–603.
44. Barclay R.S., McSwan N., Welsh T.M. Tracheal reconstruction without the use of grafts. *Thorax.* 1957; 12: 177–180.
45. Eijgelaar A., Leezenberg J.A. Technical aspects of wide resection of trachea and carina. An experimental study in dogs. *Arch Chir Neerl.* 1969; 21: 303–311.
46. Abbott O.A. Experiences with the surgical resection of the human carina, tracheal wall and contralateral bronchial wall in cases of right total pneumonectomy. *J Thorac Surg.* 1950; 19: 906–922.
47. Björk V.O. Bronchotracheal anastomosis. A follow-up of 9 cases on the left side and 7 on the right. *J Thorac Surg.* 1959; 37: 800–809.
48. Smith R.A., Nigam B.K. Resection of proximal left main bronchus cancer. *Thorax.* 1979; 34: 616–620.
49. Grillo H.C., Bendixen H.H., Gephart T. Resection of the carina and lower trachea. *Ann Surg.* 1963; 158: 889–893.
50. Mathey J., Binet J.P., Galey J.J., Evrard C., Lemoine G., Denis B. Tracheal and tracheobronchial resections (technique and results in 20 cases). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1966; 51: 1–13.
51. Eschapasse H. Les tumeurs trachéales primitives (traitement chirurgical). *Rev Fr Mal Respir.* 1974; 2: 425–446.
52. Perelman M., Koroleva N. Surgery of the trachea. *World J Surg.* 1980; 4: 583–591.
53. Grillo H.C. Carinal reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 1982; 34: 356–373.
54. Mathisen D.J., Kuo E.Y., Hahn C., Moncure A.C., Wain J.C., Grillo H.C., Hurford W.E., Wright C.D. Inhaled nitric oxide for adult respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg.* 1998; 66: 1894–1902.
55. Darteville P.G., Khalife J., Chapelier A., Marzelle J., Navajas M., Levasseur P., Rojas A., Cerrina J. Tracheal sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma: report of 55 cases. *Ann Thorac Surg.* 1988; 46: 68–72.
56. Roviato G.C., Varoli F., Rebuffat C., Scalambra S.M., Vergani C., Sibilla E., Palmari L., Pezzuoli G. Tracheal sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 107: 13–18.
57. Mitchell J.D., Mathisen D.J., Wright C.D., Wain J.C., Donahue D.M., Allan J.S., Moncure A.C., Grillo H.C. Resection for bronchogenic carcinoma involving the carina: long-term results and effects of nodal status on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Mar; 121 (3): 465–71. doi: 10.1067/mtc.2001.112832.
58. Grillo H.C. Surgery of the trachea. *Curr Probl Surg* 1970; July: 3–59.
59. Perelman M.I. Surgery of the trachea. Moscow, 1976. 294.
60. Salzer G.M., Müller L.C., Kroesen G. Resection of the tracheal bifurcation through a left thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1987; 1: 125–128.
61. Maeda M., Nakamoto K., Tsubota N., Okada T., Katsura H. Operative approaches for left-sided carinoplasty. *Ann Thorac Surg.* 1993; 56: 441–446.
62. Björk V.O. Left-sided bronchotracheal anastomosis. *J Thorac Surg.* 1955; 30: 492–498.
63. Goeltz F.A. Successful anterior thoraco-bronchotomy for a foreign body impacted in the bronchus. *Ann Surg.* 1907; 43: 369–372.
64. Давыдов М.И., Пирогов А.И., Плотников В.И., Полоцкий Б.Е., Малаев С.Г., Волков С.М., Аль-Ансари Н.М., Мачаладзе З.О., Кишibaев С.В. Опыт лечения немелкоклеточного рака легкого. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 1991; 2 (3): 39–44. [Davydov M.I., Pirogov A.I., Plotnikov V.I., Polotsky B.E. Mалаев С.Г., Volkov S.G., Al-Ansari N.M., Machaladze Z.O., Kishibaev S.V. Experience in treating non-small cell lung cancer. *Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS.* 1991; 2 (3): 39–44. (in Russian)].
65. Петровский Б.В., Перельман М.И., Королева Н.С. Трахеобронхиальная хирургия. М., 1987. 294. [Petrovsky B.V., Perelman M.I., Koroleva N.S. Tracheo-bronchial surgery. Moscow, 1987. 294. (in Russian)].

66. Rees G.M., Paneth M. Lobectomy with sleeve resection in the treatment of bronchial tumours. *Thorax*. 1970 Mar; 25 (2): 160–4.
67. Macchiarini P., Altmayer M., Go T., Waller T., Schulze K., Wildfang I., Haverich A., Hardin M.; Hannover Interdisciplinary Intrathoracic Tumor Task Force Group. Technical Innovations of Carinal Resection for Non-small-Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2006 Dec; 82 (6): 1989–97; discussion 1997. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.07.016.
68. Джафаров Ч.М. Способ соединения трахеи с бронхом. Грудная хирургия. 1986; 4: 64–66. [Jafarov Ch. M. The method of connecting the trachea with the bronchus. *Thoracic surgery*. 1986; 4: 64–66 (in Russian)].
69. Паришин В.Д., Волков А.А., Паришин В.В., Вишневская Г.А. Шов после циркулярной резекции трахеи. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011; 12: 4–9. [Parshin V.D., Volkov A.A., Parshin V.V., Vishnevskaya G.A. Suture after circular tracheal resection. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2011; 12: 4–9. (in Russian)].
70. Перельман М.И., Королева Н.С. Трахео-бронхиальная хирургия. Труды XXIX Всесоюзного съезда хирургов. Киев, 1975. 261–263. [Perelman M.I., Koroleva N.S. Tracheo-bronchial surgery. Proceedings of the XXIX All-Union Congress of Surgeons. Kiev, 1975. 261–263. (in Russian)].
71. Кунитин А.Г. Опыт применения лобэктомии с резекцией и пластикой бронхов при раке легкого. Клиническая хирургия. 1971; 8: 19–22. [Kunitsin A.G. Experience in using lobectomy with bronchial resection and reconstruction in patients with lung cancer. *Clinical surgery*. 1971; 8: 19–22. (in Russian)].
72. Порханов В.А., Поляков И.С., Сельващук А.П., Кононенко В.Б., Коваленко А.Л., Бодня В.Н., Марченко Л.Г. Циркулярная бифуркация трахеи при различной лёгочной патологии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2007; 3: 58–66. [Porkhanov V.A., Polyakov I.S., Selvashchuk A.P., Kononenko V.B., Kovalenko A.L., Bodnya V.N., Marchenko L.G. Circular tracheal bifurcation in lung diseases. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2007; 3: 58–66. (in Russian)].
73. Hollaus P.H., Janakiev D., Pridun N.S. Telescope anastomosis in bronchial sleeve resections with high-caliber mismatch. *Ann Thorac Surg*. 2001; 72 (2): 357–361.
74. Vanpeperstraeten F. Resection anastomose. Symposium de chirurgie thoracique. Bruxelles, 1957. 28–35.
75. Palade E., Holdt H., Passlick B. Bronchus anastomosis after sleeve resection for lung cancer: does the suture technique have an impact on postoperative complication rate? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015 Jun; 20 (6): 798–804. doi: 10.1093/icvts/ivv058.
76. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Панышин Г.А., Сотников В.М., Гваришвили А.А., Альбеков Р.З. Лоб-, билобэктомия с резекцией бифуркации трахеи в хирургическом и комбинированном лечении рака легкого (медицинская технология). М., 2008. 21. [Kharchenko V.P., Chkhikvadze V.D., Panshin G.A., Sotnikov V.M., Gvarishvili A.A., Albekov R.Z. Lobectomy and bilobectomy with resection of tracheal bifurcation. Moscow: 2008. 21. (in Russian)].
77. Rea F., Marulli G., Schiavon M., Zuin A., Hamad A.M., Feltracco P., Sartori F. Tracheal sleeve pneumonectomy for non small cell lung cancer (NSCLC): short and long-term results in a single institution. *Lung Cancer*. 2008 Aug; 61 (2): 202–8. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.12.015.
78. Eichhorn F., Storz K., Hoffmann H., Muley T., Dienemann H. Sleeve Pneumonectomy for Central Non-Small Cell Lung Cancer: Indications, Complications, and Survival. *Ann Thorac Surg*. 2013 Jul; 96 (1): 253–8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.03.065.
79. Sanli M., Arslan E., Isik A.F., Tuncoguz B., Elbeyli L. Carinal sleeve pneumonectomy for lung cancer. *Acta Chir Belg*. 2013 Jul-Aug; 113 (4): 258–62.
80. Shin S., Park J.S., Shim Y.M., Kim H.J., Kim J. Carinal resection and reconstruction in thoracic malignancies. *J Surg Oncol*. 2014; 110 (3): 239–44. doi:10.1002/jso.23643.

Поступила/Received 20.04.18
Принята в печать/Accepted 25.05.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дадыев Ислам Артурович, аспирант кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Давыдов Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заведующий торакальным отделением торако-абдоминального отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 555607.

Чекини Антонио Константинович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник торакального отделения торако-абдоминального отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 555608.

Анисимов Михаил Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения анестезиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: anisimovma1978@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4484-6716.

Герасимов Сергей Семенович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник торакального отделения торако-абдоминального отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Шогенов Мурат Сергеевич, врач-хирург торакального отделения торако-абдоминального отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Ахмедов Парвин Илгарович, ординатор торакального отделения, торако-абдоминального отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Канзапетов Марат Робертович, аспирант торакального отделения, торако-абдоминального отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Islam A. Dadyev, MD, Postgraduate, Oncology Department, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia).

Mikhail M. Davydov, MD, DSc, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Thoracic and Abdominal Department, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Antonio K. Chekini, MD, PhD, Senior Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Mikhail A. Anisimov, MD, PhD, Senior Researcher, Anesthesiology Department, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: anisimovma1978@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4484-6716.

Sergei S. Gerasimov, MD, DSc, Senior Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). Author ID: 296656.

Murat S. Shogenov, MD, Surgeon, Thoracic and Abdominal Department, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Parvin I. Akhmedov, Physician, Thoracic and Abdominal Department, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Marat R. Kanzapetov, MD, Postgraduate, Thoracic and Abdominal Department, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Скугарев С.А., Новикова Е.Г., Шевчук А.С. Варианты радикальной трахелэктомии: особенности и результаты. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 106–110. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-106-110.
For citation: Skugarev S.A., Novikova E.G., Shevchyuk A.S. Various techniques for radical trachelectomy: oncologic and reproductive outcomes. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 106–110. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-106-110.

ВАРИАНТЫ РАДИКАЛЬНОЙ ТРАХЕЛЭКТОМИИ: ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ

С.А. Скугарев¹, Е.Г. Новикова², А.С. Шевчук³

ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер», г. Калуга, Россия¹
Россия, 248007, г. Калуга, ул. Вишневого, 2. E-mail: skugarevsa@gmail.com¹
Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Москва, Россия²
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3²
ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62», п. Истра, Россия³
Россия, 143423, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, п. Истра, 27³

Аннотация

Цель исследования – обобщение имеющихся данных о различных видах радикальной трахелэктомии, показаниях для ее выполнения, особенностях, преимуществах и недостатках. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников литературы производился в системах MedLine, РИНЦ, Российской государственной библиотеке. Проанализированы публикации с 1997 по 2017 г. **Результаты.** На данный момент радикальная трахелэктомия является единственным органосохраняющим методом, входящим в российские и международные стандарты лечения инвазивного рака шейки матки. Благодаря высоким онкологическим результатам, сопоставимым с радикальной гистерэктомией, эта операция может быть рекомендована женщинам, желающим сохранить репродуктивную функцию. Существует пять основных методов выполнения радикальной трахелэктомии: трансвагинальный доступ с лапароскопической тазовой лимфодиссекцией, абдоминальный доступ, лапароскопический доступ, трахелэктомия с использованием робота и комбинированный доступ, который сочетает в себе радикализм лапароскопической хирургии и преимущества трансвагинального доступа. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки. **Заключение.** Радикальная трахелэктомия – это сложный метод органосохраняющего хирургического лечения инвазивного рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста, который должен выполняться высококвалифицированными хирургами в условиях специализированных отделений.

Ключевые слова: рак шейки матки, радикальная трахелэктомия, органосохраняющее лечение, репродуктивный возраст.

VARIOUS TECHNIQUES FOR RADICAL TRACHELECTOMY: ONCOLOGIC AND REPRODUCTIVE OUTCOMES

S.A. Skugarev¹, E.G. Novikova², A.S. Shevchyuk³

Oncologic Clinical Hospital, Kaluga, Russia¹
2, Vishnevskogo Street, 248007-Kaluga, Russia. E-mail: skugarevsa@gmail.com¹
P.A. Gertsen Moscow Cancer Research Institute – the branch of National Moscow Research Radiology
Center of the Ministry of Healthcare of the Russia, Moscow, Russia²
3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow-125284, Russia²
Moscow Municipal Oncologic Hospital № 62, Istra, Moscow region, Russia³
27, Stepanovskoe, 143423-Istra, Moscow region, Russia³

Abstract

The purpose of the study was to review available data on various techniques for radical trachelectomy, inclusion criteria, advantages and disadvantages. **Material and methods.** A systematic literature search was conducted in the electronic databases of Medline, Russian Science Citation Index, and Russian State

Library in the interval time between 1997 and 2017. **Results.** To date, only radical trachelectomy has shown its value regarding both aspects of oncologic and reproductive outcomes in patients with invasive cervical cancer. There are currently 5 approaches to radical trachelectomy: transvaginal approach with laparoscopic pelvic lymphadenectomy, abdominal, laparoscopic, robot-assisted and laparoscopic – vaginal approach. Each technique has its advantages and disadvantages. **Conclusion.** Over the last years, radical trachelectomy has been recognized as a valuable fertility-preserving option for women of child-bearing age with invasive cervical cancer. Radical trachelectomy should be performed by highly skilled surgeons in specialized clinics.

Key words: cervical cancer, radical trachelectomy, fertility-preserving surgery, reproductive age.

Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых частых злокачественных заболеваний у женщин. Ежегодно в Российской Федерации рак шейки матки выявляется более чем у 15 000 женщин. Стандартизованный показатель заболеваемости составляет 15,01 на 100 000 женского населения. Средний возраст – 52 года (рис. 1). В возрастной группе 25–35 лет рак шейки матки является самым частым злокачественным заболеванием у женщин, составляя 21–23 % [1]. Следует отметить, что показатель заболеваемости неуклонно растет из года в год, так, с 2005 по 2015 г. отмечен рост на 23,92 %. В репродуктивном возрасте начальные стадии заболевания IA2 и IB1 встречаются у 21,1 % и 29,8 % соответственно [2].

В настоящее время одной из основных целей современной онкологии является улучшение качества жизни пациентов, в том числе с помощью органосохраняющего лечения. В частности, при предраковых заболеваниях и микроинвазивном РШМ возможно выполнение малотравматичных вмешательств, таких как конизация шейки матки. При инвазивном РШМ значительно возрастает вероятность метастазирования опухоли в окружающую клетчатку и регионарные лимфоузлы, что требует выполнения более радикальных операций. При раке шейки матки Ib1 стадии необходимо выполнять радикальную гистерэктомию III типа [3].

Понимание распространения опухолевого процесса при РШМ, крайне редкое поражение тела матки позволили разработать принципиально новый метод хирургического органосохраняющего лечения инвазивного рака шейки матки – радикальную трахелэктомию, которая в настоящее время является фактически единственным вошедшим в международные стандарты, органосохраняющим вариантом лечения для пациенток с начальным инвазивным раком шейки матки [3].

Первую радикальную трахелэктомию выполнил Daniel D'Argent в 1987 г., которая явилась модификацией операции Schauta 1901 г. – радикальной вагинальной гистерэктомии. Отличиями предложенной операции были сохранение тела матки и выполнение лапароскопической тазовой лимфаденэктомии. Со временем интерес к проблеме все более возрастал, и на сегодняшний день в литературе опубликовано более 500 работ, касающихся данного вопроса. Многочисленные исследования подтвердили высокую онкологическую эффектив-

ность радикальной трахелэктомии. Так, М.Е. Beiner et al. приводят исследование случай-контроль, где проводят анализ 137 случаев трахелэктомии и 90 случаев радикальной гистерэктомии у пациенток с РШМ T1b1 стадии и размером опухоли менее 2 см [4]. Достоверных отличий в безрецидивной ($p=0,17$) и общей выживаемости ($p=0,55$) в 2 группах получено не было.

Основными способами выполнения радикальной трахелэктомии являются: влагалищная радикальная трахелэктомия с лапароскопической тазовой лимфодиссекцией; абдоминальная радикальная трахелэктомия; лапароскопическая радикальная трахелэктомия; робот-ассистированная радикальная трахелэктомия.

Первая радикальная трахелэктомия в России была произведена в 2005 г. в отделении онкогинекологии МНИОИ им. П.А. Герцена, которое в настоящее время располагает наиболее богатым опытом выполнения данной операции на территории постсоветского пространства [5]. В работах Е.Г. Новиковой, В.А. Антипова были названы критерии отбора больных для трахелэктомии:

- репродуктивный возраст;
- желание сохранить фертильность;
- стадия IA1 с инвазией в лимфоваскулярное пространство, стадии IA2 и IB1 (≤ 2 см);
- размер опухоли, не превышающий 2 см, со стромальной инвазией не более 10 мм;
- плоскоклеточный рак или аденокарцинома;
- интактность верхней трети цервикального канала;
- отсутствие признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
- отсутствие признаков бесплодия;
- возможность динамического наблюдения.

Данные показания определены на основании исследований, включающих немногочисленные группы пациентов.

Сегодня в мире выполнено более 1500 радикальных трахелэктомий, и одним из самых дискуссионных вопросов является выбор хирургического доступа. В англоязычной литературе подавляющее большинство работ посвящено радикальной трахелэктомии с использованием трансвагинального доступа [6–9].

Операцию проводят по методике, описанной D'Argent в 1994 г. Начинают хирургическое вмешательство с выполнения лапароскопической тазовой двусторонней лимфаденэктомии со сроч-

ным гистологическим исследованием удаленных лимфоузлов. Следующая часть операции выполняется трансвагинальным доступом и включает в себя: рассечение влагалища, выделение и резекцию параметриев (соответствующего типу II по классификации River [10]), отсечение шейки матки, формирование маточно-влагалищного анастомоза.

Одно из самых крупных исследований опубликовали Н. Yan et al. [7], в исследование было включено 60 женщин репродуктивного возраста с РШМ Ib1 стадии и опухолью меньше 2 см. Всем больным была проведена неоадьювантная полихимиотерапия. Выполнялась классическая трансвагинальная радикальная трахелэктомия с лапароскопической тазовой лимфаденэктомией. В работе были получены следующие данные: длительность операции – 204 мин, объем кровопотери – 443 мл, средняя длина удаленной шейки матки составила 2,6 см, среднее количество лимфоузлов – 20. Медиана наблюдения составила 43 мес (13 мес – 12 лет). Только в одном случае наблюдался рецидив заболевания. У 36 (86 %) женщин из 42 наступила желанная беременность. Основными недостатками данной методики являются: сложность выполнения трансвагинальной диссекции параметриев; ограниченный радикализм операции, соответствующий типу В по классификации Querleu [11]; наличие высокотехнологичного оборудования и специализированных навыков лапароскопической хирургии для выполнения тазовой лимфодиссекции.

Радикальная абдоминальная трахелэктомия (РАТ) была предложена J.R. Smith в 1997 г. [12]. Операция начинается с выполнения срединной лапаротомии. Суть методики аналогична радикальной абдоминальной гистерэктомии (операции Вертгейма), но при этом сохраняются круглые, воронко-тазовые связи и матка. Операция заканчивается наложением маточно-вагинального анастомоза. Операция может выполняться как с сохранением восходящей ветви маточной артерии, так и с полным пересечением ее у места отхождения от внутренней подвздошной [5].

Ряд авторов приводят данные о сопоставимости результатов абдоминальной радикальной трахе-

лэктомии и радикальной гистерэктомии (РАГ) при опухолях от 2 до 4 см (стадия Ib1). В исследовании X. Li et al. 5-летняя общая выживаемость составила 100 % (n=107) и 94,8 % (n=141) в группах РАТ и РАГ. Однако при трахелэктомии частота послеоперационных осложнений была значимо выше – 36,4 % против 19,1 % (p<0,05) [13].

Таким образом, основными преимуществами радикальной абдоминальной трахелэктомии являются возможность радикального удаления параметриев, что соответствует типу С по классификации Querleu [11]; частота рецидивов при опухолях более 2 см при абдоминальной радикальной трахелэктомии составляет 2,4 % против 11,6 % при влагалищной трахелэктомии [14]; меньший период обучения, т.к. методика основана на широко распространенной операции Вертгейма; возможность сохранения восходящей ветви маточной артерии.

Основным недостатком данной методики является достоверно более низкая частота наступления беременности [14]. Частота наступления беременности у больных, сохранивших репродуктивные намерения после радикальной абдоминальной трахелэктомии, варьирует от 10 до 25 %, и в среднем только 30 % беременностей заканчиваются рождением детей. Причиной этого может быть большая травматичность операции, отсутствие мотивации после перенесенного лечения, спаечный процесс в малом тазу.

Лапароскопическая радикальная трахелэктомия (ЛРТ) сочетает в себе плюсы радикальной абдоминальной трахелэктомии с преимуществами мини-инвазивной хирургии. На сегодняшний день, по данным литературы, выполнено более 200 ЛРТ, однако число операций на базе одного центра редко превышает 10 наблюдений. Так, S.E. Yoo et al. приводят данные о 12 случаях [15]. Из 4 пациенток, пытавшихся забеременеть (33,3 %), беременность наступила у двух. Обе беременности закончились преждевременными родами в сроках 27 и 33 нед [15]. Недостатками операции являются невозможность адекватной оценки края резекции по цервикальному каналу, т.к. при лапароскопии отсечение шейки матки происходит с использованием различного рода хирургических энергий, что

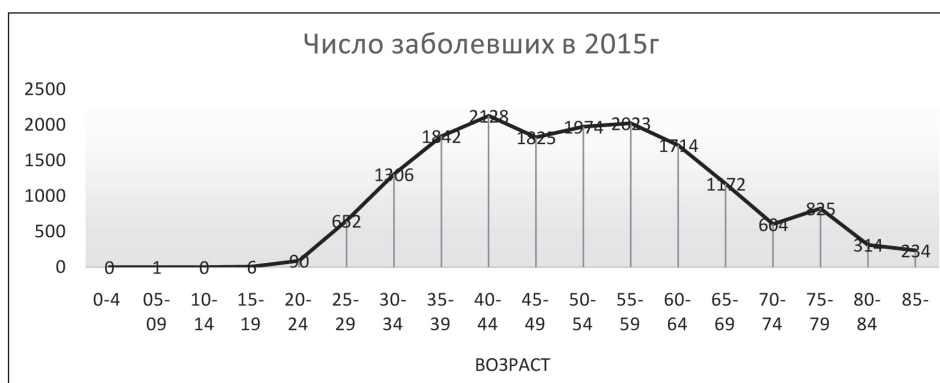


Рис. 1. Заболеваемость раком шейки матки в различные возрастные периоды

приводит к термическому повреждению эпителия; все манипуляции с шейкой матки и отсечение препарата происходят в брюшной полости, что может сопровождаться распространением опухолевых клеток по малому тазу и брюшной полости; сложность формирования лапароскопического маточно-влагалищного анастомоза.

G. Johansen et al. проанализировали 49 случаев выполнения робот-ассистированных радикальных трахелэктомий (РАРТ) [16]. Локальные рецидивы возникли у 2 (4 %) пациенток. У 17 из 21 пациентки наступила беременность, причем только у одной с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. У 16 пациенток роды произошли в 3-м триместре беременности.

М. Арі et al. сравнили результаты радикальной лапароскопической (n=216) и робот-ассистированной трахелэктомии (n=46) [17]. Преимуществами роботической трахелэктомии стали уменьшение объема кровопотери и сокращение продолжительности послеоперационного койко-дня ($p < 0,001$). Однако при лапароскопии количество удаленных лимфоузлов было значимо выше, чем в группе РАРТ, – 32 и 22 соответственно ($p = 0,02$). Частота наступления беременности и родов были почти идентичны в обеих группах и составили при РАРТ – 18,5 и 7,4 %, при ЛРТ 29 и 16 % соответственно. Основными недостатками роботической хирургии является дороговизна оборудования и необходимость специализированного обучения.

S. Mabuchi et al. опубликовали данные о 3 случаях экстраперитонеальной радикальной трахелэк-

томии с тазовой лимфаденэктомией [18]. По их мнению, забрюшинный доступ позволяет избежать образования спаек вокруг придатков, что, в свою очередь, должно способствовать увеличению числа наступления беременности.

Заслуживает внимания разработка модификации радикальной трахелэктомии, выполненной комбинированным доступом, что позволяет обеспечить радикализм удаления параметральной клетчатки и тазовых лимфоузлов лапароскопическим доступом. В то же время отсечение шейки матки холодным скальпелем для полноценного морфологического исследования краев резекции и наложение маточно-влагалищного анастомоза проводятся влагалищным доступом. Эта операция разработана в отделении онкогинекологии МНИОИ им. П.А. Герцена и выполняется у пациенток репродуктивного возраста при РШМ T1a-T1b1N0M0 стадии [19]. Таким образом, данная методика явилась пятым, самостоятельным видом выполнения радикальной трахелэктомии.

Заключение

Радикальная трахелэктомия – единственный метод хирургического лечения начального инвазивного рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста, желающих сохранить фертильность. Учитывая сложность операции, радикальная трахелэктомия должна выполняться высококвалифицированными онкогинекологами в специализированных отделениях.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2016. 249. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Cancer incidence and mortality in Russia in 2015. Moscow, 2016. 249. (in Russian)].
2. Yamagami W., Nagase S., Takahashi F., Ino K., Hachisuga T., Aoki D., Katabuchi H. Clinical statistics of gynecologic cancers in Japan. J Gynecol Oncol. 2017 Mar; 28 (2): e32. doi: 10.3802/jgo.2017.28.e32.
3. Colombo N., Carinelli S., Colombo A., Marini C., Rollo D., Sessa C.; ESMO Guidelines Working Group. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012 Oct; 23 Suppl 7: vii27–32.
4. Beiner M.E., Hauspy J., Rosen B., Murphy J., Laframboise S., Nofech-Mozes S., Ismail N., Rasty G., Khalifa M.A., Covens A. Radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: a matched case-control study. Gynecol Oncol. 2008 Aug; 110 (2): 168–71. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.04.027.
5. Новикова Е.Г., Антипов В.А., Балахонцева О.С. Радикальная абдоминальная трахелэктомия. М., 2012. 111. [Novikova E.G., Antipov V.A., Balakhontseva O.S. Radical abdominal trachelectomy. Moscow, 2012. 111. (in Russian)].
6. Bratila E., Bratila C.P., Coroleuca C.B. Radical Vaginal Trachelectomy with Laparoscopic Pelvic Lymphadenectomy for Fertility Preservation in Young Women with Early-Stage Cervical Cancer. Indian J Surg. 2016 Aug; 78 (4): 265–70. doi: 10.1007/s12262-015-1351-3.
7. Yan H., Liu Z., Fu X., Li Y., Che H., Mo R., Song L. Long-term outcomes of radical vaginal trachelectomy and laparoscopic pelvic lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for the IB1 cervical cancer: A series of 60 cases. Int J Surg. 2016 May; 29: 38–42. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.03.019.
8. Zusterzeel P.L., Pol F.J., van Ham M., Zweemer R.P., Bekkers R.L., Massuger L.F., Verheijen R.H. Vaginal Radical Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer: Increased Recurrence Risk for Adenocarcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2016 Sep; 26 (7): 1293–9. doi: 10.1097/IGC.0000000000000763.
9. Speiser D., Mangler M., Kohler C., Hasenbein K., Hertel H., Chiantera V., Gottschalk E., Lanowska M. Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: a prospective study of 212 patients. Int J Gynecol Cancer. 2011 Dec; 21 (9): 1635–9. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182230294.
10. Piver M.S., Rutledge F., Smith J.P. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. Obstet Gynecol. 1974. 44 (2): 265–72.
11. Querleu D., Morrow C.P. Classification of radical hysterectomy. Lancet Oncol. 2008 Mar; 9 (3): 297–303. doi: 10.1016/S1470-2045-(08)70074-3.
12. Smith J.R., Boyle D.C., Corless D.J., Ungar L., Lawson A.D., Del Priore G., McCall J.M., Lindsay I., Bridges J.E. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. Br J Obstet Gynaecol. 1997 Oct; 104 (10): 1196–200.
13. Li X., Li J., Wen H., Ju X., Chen X., Xia L., Ke G., Tang J., Wu X. The Survival Rate and Surgical Morbidity of Abdominal Radical Trachelectomy Versus Abdominal Radical Hysterectomy for Stage IB1 Cervical Cancer. Ann Surg Oncol. 2016 Sep; 23 (9): 2953–8. doi: 10.1245/s10434-016-5216-1.
14. Cao D.Y., Yang J.X., Wu X.H., Chen Y.L., Li L., Liu K.J., Cui M.H., Xie X., Wu Y.M., Kong B.H., Zhu G.H., Xiang Y., Lang J.H., Shen K.; China Gynecologic Oncology Group. Comparisons of vaginal and abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: preliminary results of a multi-center research in China. Br J Cancer. 2013 Nov 26; 109 (11): 2778–82. doi: 10.1038/bjc.2013.656.
15. Yoo S.E., So K.A., Kim S.A., Kim M.K., Lee Y.K., Lee I.H., Kim T.J., Lee K.H. Surgical and obstetrical outcomes after laparoscopic radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer. Obstet Gynecol Sci. 2016 Sep; 59 (5): 373–8. doi: 10.5468/ogs.2016.59.5.373.
16. Johansen G., Lonnerfors C., Falconer H., Persson J. Reproductive and oncologic outcome following robot-assisted laparoscopic radical trachelectomy for early stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2016 Apr; 141 (1): 160–5. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.01.028.

17. *Api M., Boza A., Ceyhan M.* Robotic Versus Laparoscopic Radical Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer: Case Report and Review of Literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016 Jul-Aug; 23 (5): 677–83. doi: 10.1016/j.jmig.2015.11.009.

18. *Mabuchi S., Kimura T.* Extraperitoneal Radical Trachelectomy With Pelvic Lymphadenectomy: A Novel Fertility-Preserving Option for Early Stage Cervical Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 Mar; 27 (3): 537–542. doi: 10.1097/IGC.0000000000000918.

19. *Шевчук А.С., Новикова Е.Г.* Лапароскопическая влагалищно-ассистированная радикальная трахелэктомия в лечении инвазивного рака шейки матки. *Онкогинекология.* 2016; 3: 34–42. [*Shevchuk A.S., Novikova E.G.* Laparoscopic vaginal radical trachelectomy in the treatment of invasive cervical cancer. *Gynecologic Oncology.* 2016; 3: 34–42. (in Russian)].

Поступила/Received 09.01.18
Принята в печать/Accepted 31.05.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скугарев Сергей Анатольевич, заведующий гинекологическим отделением, Калужский областной клинический онкологический диспансер (г. Калуга, Россия). E-mail: skugarevsa@gmail.com.

Новикова Елена Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Шевчук Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий онкогинекологическим отделением, Московская городская онкологическая больница № 62 (п. Истра, Московская область, Россия).

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey A. Skugarev, MD, Head of Gynecology Department, Kaluga Regional Clinical Cancer Center (Kaluga, Russia). E-mail: skugarevsa@gmail.com.

Elena G. Novikova, MD, DSc, Professor, Head of Gynecology Department, P.A. Gertsen Moscow Cancer Research Institute – the branch of National Moscow Research Radiology Center of the Ministry of Healthcare of the Russia, Moscow (Moscow, Russia).

Alexey S. Shevchuk, MD, PhD, Head of Gynecology Department, Moscow Municipal Oncologic Hospital № 62 (Istra, Moscow region, Russia).

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-111-118
УДК: 616-006-033.2:611.24]-073.756.8

Для цитирования: *Вихрова Н.Б., Оджарова А.А., Долгушин М.Б., Невзоров Д.И.* ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом в дифференциальной диагностике очагового поражения легких при раке молочной железы: описание клинических случаев. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 111–118. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-111-118
For citation: *Vikhrova N.B., Odzharova A.A., Dolgushin M.B., Nevzorov D.I.* ^{18}F -fluoroestradiol PET/CT in differential diagnosis of lung lesions in breast cancer patients: case reports. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 111–118. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-111-118.

ПЭТ/КТ С ^{18}F -ФТОРЭСТРАДИОЛОМ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОЧАГОВОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Н.Б. Вихрова, А.А. Оджарова, М.Б. Долгушин, Д.И. Невзоров

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: nina.vikhrova@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) является вторым по распространенности типом рака во всем мире. Несмотря на достигнутые успехи в лечении, более чем у 50 % больных возникают рецидивы РМЖ в разные сроки от момента окончания лечения. При подозрении на прогрессирование заболевания дифференциальная диагностика метастатического поражения и неопухолевого процесса по данным стандартных методов визуализации может быть затруднительна. Современный подход к выявлению и анализу распространенности процесса при рецидиве РМЖ заключается в индивидуальной оценке биологических характеристик опухоли и определении статуса рецепторов эстрогенов с целью адекватного назначения лечения. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом у больных гормонозависимой формой РМЖ позволяет определять экспрессию рецепторов эстрогенов (РЭ) в опухолевой ткани и оценивать наличие рецептор-позитивных метастазов по всему телу в рамках одного исследования. **Описание.** Приводим собственные наблюдения двух больных в возрасте 55 и 57 лет с гормонозависимым раком молочной железы после стандартного лечения (операция, лучевая терапия, гормональная терапия). У обеих пациенток при стандартном наблюдении в процессе гормонального лечения были выявлены очаговые изменения в легких, для оценки их активности выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). В первом случае отмечалось низкое накопление ^{18}F -ФДГ в отдельных очагах уплотнения (наиболее крупных), в другом случае – накопления ^{18}F -ФДГ не выявлено. С учетом того, что у обеих пациенток РМЖ был представлен гормонозависимой формой, для оценки экспрессии РЭ было решено провести ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом (^{18}F -ФЭС). В первом случае накопление ^{18}F -ФЭС было выявлено во всех очагах, что свидетельствовало об их метастатической природе, и было доказано при морфологической верификации. Во втором случае накопления ^{18}F -ФЭС в очагах не выявлено, и пациентка наблюдалась в течение 6 мес, с положительной динамикой изменений по данным контрольной компьютерной томографии в виде уменьшения размеров очагов. **Заключение.** Внедрение в практику диагностики гормонозависимого рака молочной железы специфических РФП, таких как ^{18}F -ФЭС, может стать основой для индивидуального подхода к выявлению прогрессирования заболевания. В случае выявления позитивных очагов на ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС назначать гормональное лечение РМЖ можно без проведения инвазивных процедур по верификации диагноза.

Ключевые слова: ПЭТ, ПЭТ/КТ, рак молочной железы, фторэстрадиол, ^{18}F -ФЭС.

¹⁸F-FLUOROESTRADIOL PET/CT IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF LUNG LESIONS IN BREAST CANCER PATIENTS: CASE REPORTS

N.B. Vikhrova, A.A. Odzharova, M.B. Dolgushin, D.I. Nevzorov

N.N. Blokhin National Medical Research Cancer Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

24, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: nina.vikhrova@gmail.com

Abstract

Background. Breast cancer is the second most common cancer worldwide. Despite significant advances in breast cancer treatment, more than 50 % of patients develop recurrence following completion of treatment. If there is a suspicion of disease progression, the differential diagnosis of metastatic tumor and non-metastatic lesion using the standard imaging methods can be difficult. A modern approach to the detection and assessment of the extension of recurrent disease is individual evaluation of the biological characteristics of the tumor, including determination of the status of estrogen receptors with the goal of adequate treatment. PET/CT with ¹⁸F-fluoroestradiol in patients with hormone-dependent breast cancer can be used to determine the expression of estrogen receptors (RE) in tumor tissue and assess the presence of receptor-positive metastases throughout the body in a single study. **Case description.** We report the cases of 55-year-old and 57-year-old women with hormone-dependent breast cancer after standard treatment (surgery, radiation therapy and hormone therapy). During hormone therapy, lung lesions were detected in both patients. To assess the activity of these lesions, ¹⁸F-fluoroestradiol PET/CT was used. In the first case, a low uptake of ¹⁸F-FDG was observed. In the other case, no ¹⁸F-FDG uptake was found. Given that both patients had hormone-dependent breast cancer, it was decided to perform PET/CT with ¹⁸F-fluoroestradiol (¹⁸F-FES) to evaluate the expression of ER. In the first case, the ¹⁸F-FES uptake was detected in all lesions that indicated the evidence of metastases. Histological examination confirmed the evidence of metastatic tumor. In the second case, no uptake of ¹⁸F-FES was detected in the foci and the patient was followed-up for 6 months. Computed tomography showed decrease in the size of lesions. **Conclusion.** The use of ¹⁸F-FES PET/CT can be an important diagnostic tool for detection of disease progression in patients with hormone-dependent breast cancer. In case of detection of positive foci on ¹⁸F-FES PET/CT scans, hormone therapy for breast cancer can be administered without invasive procedures for verifying the diagnosis.

Key words: PET/CT, ¹⁸F-FES, fluoroestradiol, breast cancer.

Современный подход к лечению распространенного рака молочной железы состоит из оценки клинических факторов и распространенности опухолевого процесса, а также включает анализ биологических характеристик рецидивной опухоли. Индивидуальный подход к лечению при прогрессировании РМЖ, согласно последним международным и отечественным рекомендациям, предполагает инвазивное морфологическое подтверждение метастатического процесса [1–4]. Однако в рутинной практике онкологи зачастую пренебрегают возможностью повторной верификации диагноза и планируют лечебный алгоритм на основании данных только клинкорентгенологического исследования, особенно при внутригрудных и внутрибрюшных локализациях метастазов РМЖ. Однако трудности дифференциальной диагностики неопухолевых заболеваний, протекающих под маской метастатического процесса, а также ошибки в интерпретации данных стандартного обследования при наблюдении больных РМЖ могут кардинально влиять на лечебную тактику и приводить к необоснованной смене лекарственного режима [5–7].

С внедрением в практику ПЭТ/КТ разнообразных радиофармпрепаратов (РФП) появилась возможность неинвазивных методов определения биологических свойств опухоли. Одним из таких РФП является ¹⁸F-фторэстрадиол (¹⁸F-ФЭС), который позволяет определять экспрессию рецепторов эстрогенов (РЭ) в первичной опухоли и при местном рецидиве, а также определять наличие рецептор-позитивных метастазов по всему телу в рамках одного ПЭТ/КТ исследования [8, 9].

Данную возможность мы представляем на собственных клинических примерах.

Клинический пример 1

Пациентка Д., 55 лет, находится на динамическом наблюдении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2001 г.

Анамнез заболевания: первично-множественное злокачественное заболевание – рак левой молочной железы, T3N0M0, IIb стадия; рак правой молочной железы TisN0M0. Состояние после комбинированного лечения в 2001 г. (двусторонняя радикальная мастэктомия с пластикой ТРАМ-лоскутом, лучевая терапия на область левой молочной железы и регионарных лимфоузлов (РОД 2 Гр, СОД 40 Гр), 4

курса химиотерапия по схеме CAF). В 2002 г. пластика обеих молочных желез эндопротезами. Эндокринотерапия тамоксифеном с 2003 по 2008 г.

По данным морфологического исследования первичной опухоли: в молочной железе опухолевый узел представлен разрастаниями рака неспецифического типа, 2 степени злокачественности, рецепторы эстрогенов (РЭ) – (+), рецепторы прогестерона (РП) – (+), HER2/neu 0; в регионарных лимфоузлах метастазов не выявлено.

В 2014 г. был выявлен гистологически верифицированный рецидив в правой молочной железе с последующим хирургическим лечением (лампэктомию в зоне рецидива), а также дистанционной лучевой терапией (РОД 2–2,7 Гр, СОД 50 Гр.). Проводилась эндокринотерапия ингибитором ароматазы с 2014 г. до января 2016 г.

По данным морфологического исследования рецидивной опухоли: опухолевый узел представлен разрастаниями инвазивного рака неспецифического типа, 2 степени злокачественности, по ИГХ выявлено: РЭ – 5 баллов, РП – 3 балла, HER2/neu – 0, Ki67=11 %.

В июне 2017 г. при плановом рентгенографическом исследовании органов грудной клетки выявлено, что в легких с обеих сторон стали определяться очаги уплотнения до 1,2 см. Постлучевые

фиброзные изменения в левом лёгком. Корни легких структурны, не расширены. Органы средостения без особенностей. Выпота в плевральных полостях не выявлено. Заключение: множественные очаги в легких – метастазы.

Других проявлений прогрессирования опухолевого процесса не отмечено, локальный статус – без особенностей.

Для уточнения распространенности и активности опухолевого процесса пациентке выполнено ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. На серии КТ и реконструированных позитронно-эмиссионных томограмм (от основания черепа до середины бедра) выявлено умеренное повышение накопления ^{18}F -ФДГ в наиболее крупных очагах (по КТ до 1,0 см) уплотнения легочной ткани – до макс SUV 2,48 в средней доле справа на фоне постлучевых фиброзных изменений. Очаги уплотнения до 0,5 см без очагового повышения накопления ^{18}F -ФДГ (вследствие малых размеров). Жидкость в плевральных полостях не определяется. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены. Других очагов патологического накопления РФП на исследованном уровне не выявлено. Заключение: очаговые изменения в легких с невысоким уровнем метаболизма ^{18}F -ФДГ, вероятнее всего, соответствуют опухолевым (рис. 1).

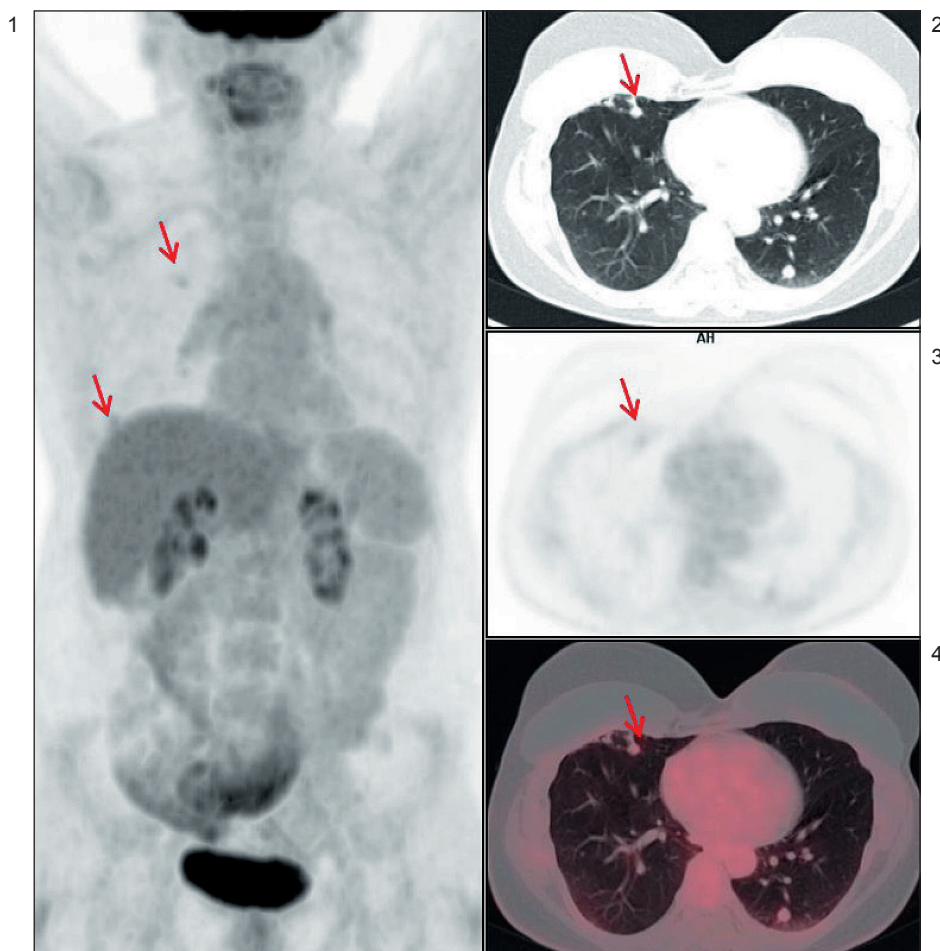


Рис. 1. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (1. МIP, 2. КТ, 3. ПЭТ, 4. Fusion). Неинтенсивное накопление РФП в наиболее крупных очагах в легких (обозначено стрелками)

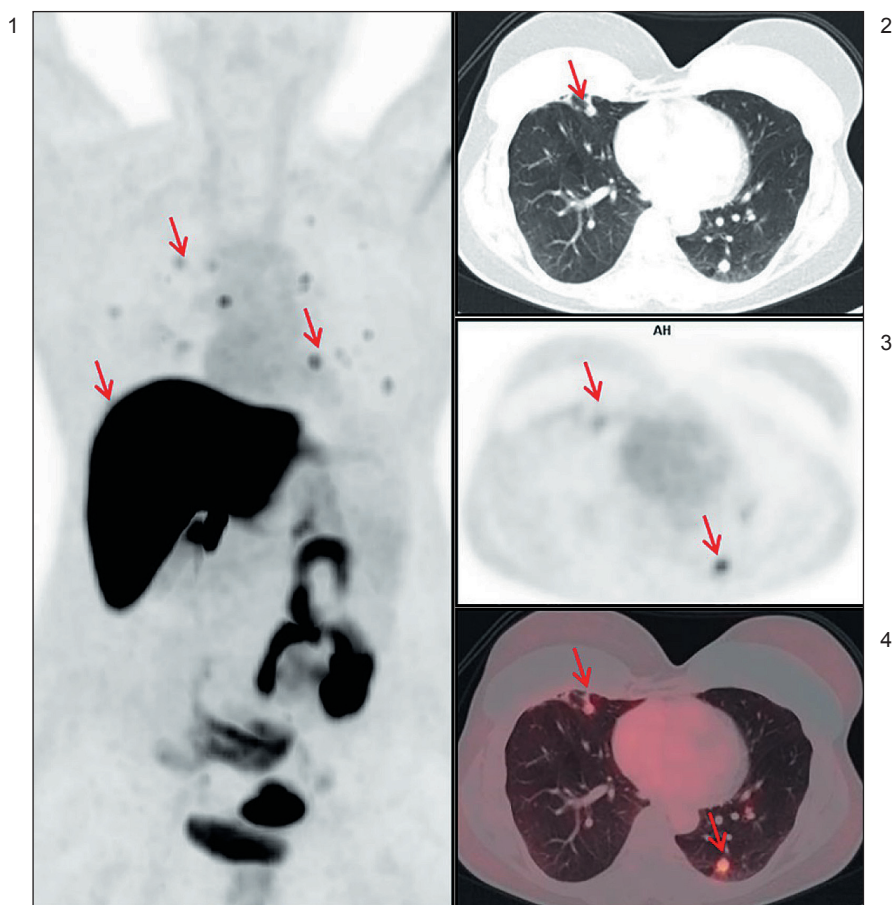


Рис. 2. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС (1. МИП, 2. КТ, 3. ПЭТ, 4. Fusion) – интенсивное накопление РП во всех очагах в легких (обозначено стрелками)

С учетом наличия у больной гормонозависимой первичной опухоли с целью определения статуса рецепторов эстрогенов (РЭ) в очаговых образованиях в легких, а также уточнения распространенности опухолевого процесса, решено провести ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС.

На серии КТи реконструированных позитронно-эмиссионных томограмм (от макушки до середины бедра) от 15.06.17 выявлено патологическое накопление ^{18}F -ФЭС во всех ранее выявленных очагах в обоих легких с макс SUV 4,91, что подтверждает наличие РЭ позитивной ткани и свидетельствует об их метастатической природе. В других отделах на уровне исследования патологического накопления ^{18}F -ФЭС не выявлено (рис. 2).

С целью морфологической верификации очагов в легких больной была проведена торакоскопическая биопсия левого легкого. При гистологическом исследовании подтвержден метастаз РМЖ, при ИГХ исследовании определен статус РЭ, который составил >90 % (статусы РП (3 %) и Her2neu (0), уровень Ki67 10 % также были сопоставимы с таковыми у первичной опухоли).

С учетом выявленного патологического накопления ^{18}F -ФЭС во всех очаговых образованиях в легких и подтвержденной при ИГХ исследовании гиперэкспрессии эстрогенов в метастазах результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС у данной пациентки с гормонозависимым РМЖ можно расценивать как

метод неинвазивной «верификации» РЭ+ метастазов. Больной возобновлена эндокринотерапия ингибитором ароматазы.

Клинический пример 2

Пациентка К., 57 лет, в менопаузе, находится на динамическом наблюдении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2015 г. с диагнозом: рак левой молочной железы, T1N0M0, IA стадия, состояние после комплексного лечения в 2015 г. Анамнез заболевания: в ноябре 2015 г. при плановой маммографии (ММГ) выявлено образование в левой молочной железе, после пункционной биопсии выставлен диагноз – рак левой молочной железы. Для дообследования и лечения обратилась в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. По данным стандартной предоперационной диагностики (ММГ + УЗИ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и таза, РИД скелета) установлен диагноз – рак левой молочной железы, T1N0M0, IA стадия. В январе 2016 г. проведена радикальная резекция левой молочной железы, с февраля по апрель 2016 г. курс лучевой терапии на область оставшейся части левой молочной железы (РОД 2Гр, СОД 50 Гр). С 2016 г. по настоящее время в процессе эндокринотерапии ингибитором ароматазы.

По данным планового морфологического исследования первичной опухоли: узловое образование 1 см в диаметре представлено разрастаниями

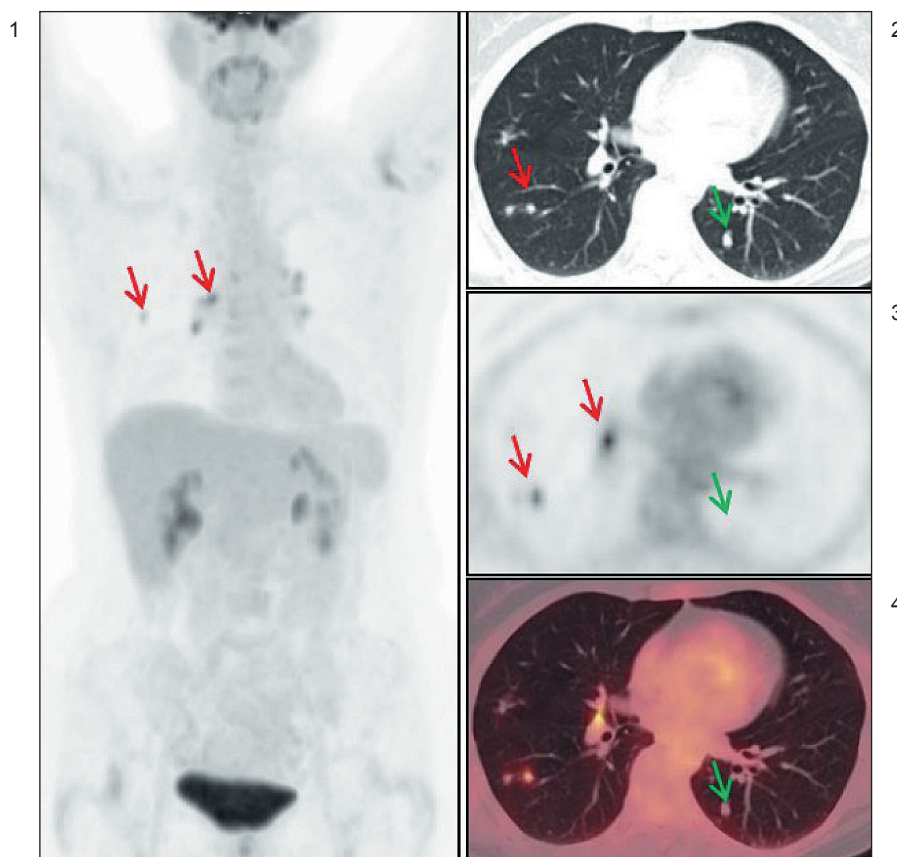


Рис. 3. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (1. MIP, 2. КТ, 3. ПЭТ, 4. Fusion) – неинтенсивное включение РФП в очагах в легких (обозначено красными стрелками). Очаг в левом легком без очагового накопления РФП (обозначено зелеными стрелками)

инвазивного рака II степени злокачественности неспецифического типа, РЭ (8 баллов), РП (7 баллов), HER2/neu 1+, Ki67 – 5 %.

В октябре 2016 г. при плановом КТ органов грудной клетки в базальных отделах верхней доли правого легкого определяется участок выраженных фиброзных изменений. В нижней доле правого легкого (S6) определяются 2 рядом расположенных очага уплотнения по 0,5 см, один из них появился в сравнении с КТ от февраля 2016 г. В нижней доле левого легкого (S10) определяется очаг уплотнения 0,6 см, который увеличился примерно на 0,2 см по сравнению с КТ от февраля 2016 г. Плеврита нет. В средостении определяются единичные лимфатические узлы 0,5–0,8 см, без динамики с данными КТ от февраля 2016 г. Заключение: подозрение на метастатическое поражение обоих легких. Других проявлений прогрессирования опухолевого процесса не отмечено, местных проявлений заболевания не выявлено.

Для уточнения характера очагов в легких, а также с целью оценки распространенности опухолевого процесса пациентке выполнено ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. На серии КТ и реконструированных позитронно-эмиссионных томограмм (от основания черепа до середины бедра) выявлено повышение накопления ^{18}F -ФДГ в двух очагах 0,7 см в S6 нижней доли правого легкого с макс SUV 2,64. По КТ в обоих легких также определяются единичные мелкие субплевральные очаги до 0,3 см без повы-

шенного накопления РФП (вследствие малых размеров). Также определяется очаговое накопление ^{18}F -ФДГ во внутригрудных лимфатических узлах до 0,8 см: в корнях легких с обеих сторон до макс SUV 5,90 справа и 4,13 слева; субкаринальном до макс SUV 3,33, в аорто-пульмональном окне до макс SUV 2,95. В других отделах на исследованном уровне очагов патологического накопления РФП не выявлено. Заключение: очаговые изменения в нижней доле правого легкого (S6) с невысоким уровнем метаболизма ^{18}F -ФДГ могут соответствовать опухолевым, следует дифференцировать с воспалительными. Очаг в левом легком без метаболизма РФП – неопухолевого характера. Изменения во внутригрудных лимфоузлах следует дифференцировать между опухолевыми и воспалительными (рис. 3).

С учетом наличия у больной гормонозависимой первичной опухоли с целью определения статуса РЭ (8 баллов) в выявленных изменениях в органах грудной клетки, а также уточнения распространности опухолевого процесса решено провести ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС.

На серии КТ и реконструированных позитронно-эмиссионных томограмм (от основания черепа до середины бедра) от 28.11.16 в очаговых уплотнениях в легких и указанных ранее внутригрудных лимфоузлах повышенного накопления ^{18}F -ФЭС не выявлено, что свидетельствует об отсутствии экспрессии РЭ в этих отделах. В других отделах на

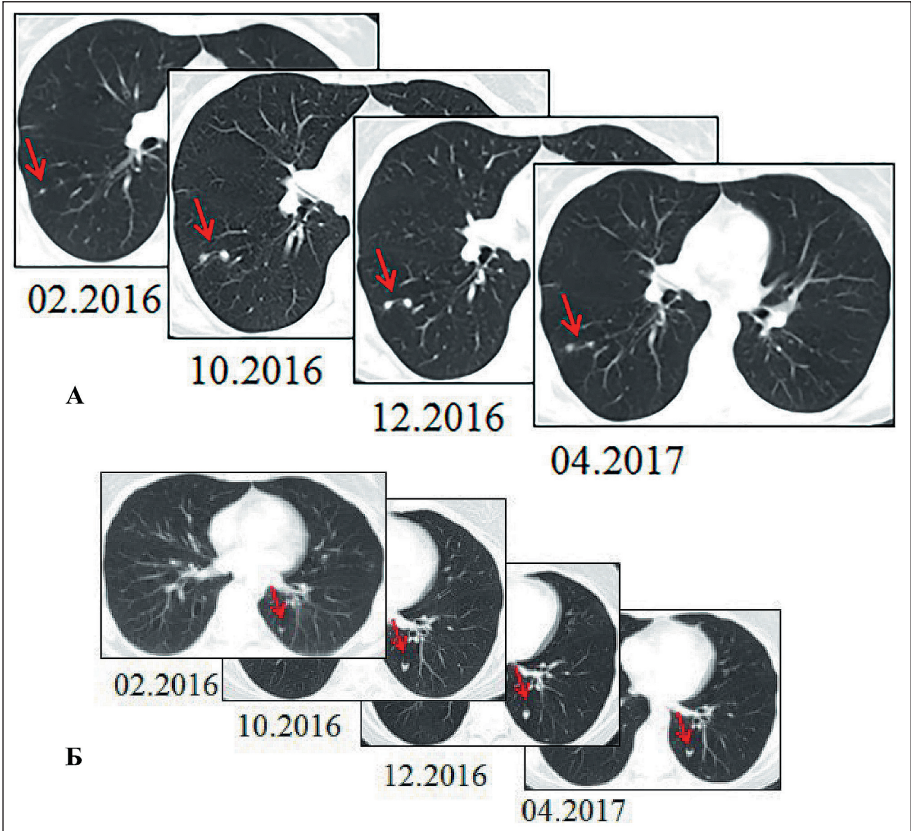
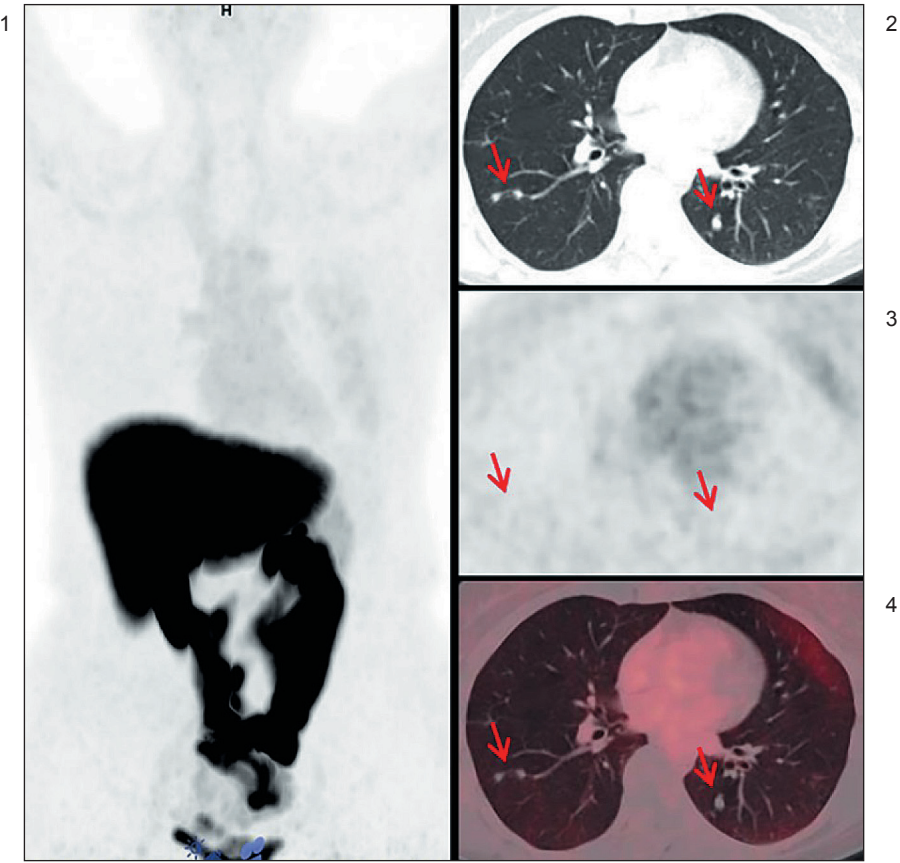


Рис. 5. КТ ОГК за период с февраля 2016 г. до апреля 2017 г.:
А – динамика изменений очагов уплотнения в правом легком;
Б – динамика бронхоэктатической трансформации В6 слева

уровне исследования патологического накопления ^{18}F -ФЭС также не выявлено (рис. 4).

Вследствие малых размеров очагов в легких и лимфоузлов в средостении у больной морфологическая верификация изменений затруднена. Исходя из этого и с учетом полученных результатов ПЭТ/КТ с обоими РФП пациентке рекомендовано динамическое наблюдение изменений в грудной клетке по КТ на фоне продолжения эндокринотерапии ингибитором ароматазы.

При контрольной КТ органов грудной клетки через 2 мес размеры очагов в нижней доле правого легкого стабильны, через 6 мес – наблюдается тенденция к уменьшению размеров на 1–2 мм (рис. 5А). Бронхоэктатическая трансформация В6 слева без существенной динамики (рис. 5Б). Все другие изменения в легочной паренхиме без существенной динамики. Размеры л/узлов в средостении также без динамики. Таким образом, с учетом отсутствия динамики по КТ ОГК за 2016–17 г. изменения в легких и внутригрудных лимфоузлах у пациентки К. имеют неопухолевый характер.

Заключение

Внедрение в практику диагностики гормонозависимого рака молочной железы специфических РФП может стать основой для персонификации

подхода к лечению. По данным ряда исследований, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС обладает высокой прогностической ценностью положительного результата. Доказана прямая корреляция накопления ^{18}F -ФЭС с экспрессией РЭ в биопсийном материале первичной опухоли [8, 9]. В случае выявления позитивных очагов на ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС назначать эндокринотерапию можно, не дожидаясь результатов статуса рецепторов эстрогенов по ИГХ. По характеру накопления РФП (интенсивность, гетерогенность) возможно прогнозировать вероятность ответа на эндокринотерапию. С другой стороны, отсутствие накопления ^{18}F -ФЭС в патологических образованиях означает лишь отсутствие РЭ в исследуемой ткани. В этих случаях речь может идти о наличии гетерогенного клона опухоли, поскольку доказано, что расхождение в рецепторном статусе между первичной опухолью молочной железы и ее рецидивом достигает 60 % по статусу РЭ (по данным NCCN) [1].

В перспективе более целесообразным представляется применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС у больных гормонозависимой формой РМЖ с впервые выявленными солитарными образованиями, например, в легких или в костях, а также при нетипичных локализациях метастазов (например, в забрюшинных лимфоузлах), особенно когда морфологическая верификация затруднена.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2017 [Internet]. URL: www.nccn.org (cited 3.04.2018).
2. Diagnosis and Treatment of patients with Primary and Metastatic Breast Cancer Guidelines Breast [Internet]. URL: www.ago-online.de (cited 3.04.2018).
3. Cardoso F., Costa A., Senkus E., Aapro M., André F., Barrios C.H., Bergh J., Bhattacharyya G., Biganzoli L., Cardoso M.J., Carey L., Corneliussen-James D., Curigliano G., Dieras V., El Saghir N., Eniu A., Fallowfield L., Fenech D., Francis P., Gelmon K., Gennari A., Harbeck N., Hudis C., Kaufman B., Krop I., Mayer M., Meijer H., Mertz S., Ohno S., Pagani O., Papadopoulos E., Peccatori F., Penault-Llorca F., Piccart M.J., Pierga J.Y., Rugo H., Shockney L., Sledge G., Swain S., Thomssen C., Tutt A., Vorobiof D., Xu B., Norton L., Winer E. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Ann Oncol. 2017 Dec 1; 28 (12): 3111. doi: 10.1093/annonc/mdx036.
4. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндин С.А., Фролова М.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. RUSSCO. Практические рекомендации. Версия 2017. 2017; 105–134. doi: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-97-122. [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Tyulyandin S.A., Frolova M.A. Practical recommendations of RUSSCO on the medicinal treatment of invasive breast cancer. RUSSCO. Practical

recommendations. Version 2017. 2017; 105–134. doi: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-97-122. (in Russian)].

5. Kim H.S., Lee S.Y., Oh S.C., Choi C.W., Kim J.S., Seo J.H. Case Report of Pulmonary Sarcoidosis Suspected to be Pulmonary Metastasis in a Patient with Breast Cancer. Cancer Res Treat. 2014 Jul; 46 (3): 317–21. doi: 10.4143/crt.2014.46.3.317.

6. Ou K.W., Hsu K.F., Cheng Y.L., Hsu G.C., Hsu H.M., Yu J.C. Asymptomatic pulmonary nodules in a patient with early-stage breast cancer: Cryptococcus infection. Int J Infect Dis. 2010 Jan; 14 (1): e77–80. doi: 10.1016/j.ijid.2009.03.007.

7. Endri M., Cartei G., Zustovich F., Serino F.S., Fassina A. Differential diagnosis of lung nodules: breast cancer metastases and lung tuberculosis. Infez Med. 2010 Mar; 18 (1): 39–42.

8. Peterson L.M., Kurland B.F., Schubert E.K., Link J.M., Gadi V.K., Specht J.M., Eary J.F., Porter P., Shankar L.K., Mankoff D.A., Linden H.M. A phase 2 study of $^{16}\alpha$ - ^{18}F fluoro- $^{17}\beta$ -estradiol positron emission tomography (FES-PET) as a marker of hormone sensitivity in metastatic breast cancer (MBC). Mol Imaging Biol. 2014 Jun; 16 (3): 431–40. doi: 10.1007/s11307-013-0699-7.

9. van Kruchten M., de Vries E.G.E., Brown M., de Vries E.F.J., Glau-demans A.W.J.M., Dierckx R.A.J.O., Schröder C.P., Hospers G.A.P. PET imaging of oestrogen receptors in patients with breast cancer. Lancet Oncol. 2013 Oct; 14 (11): e465–475. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70292-4.

Поступила/Received 03.04.18
Принята в печать/Accepted 03.05.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вихрова Нина Борисовна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения позитронной эмиссионной томографии, НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: nina.vikhrova@gmail.com. SPIN-код: 2341-3571. AuthorID (РИНЦ): 899710. ORCID: 0000-0002-8091-882.

Долгушин Михаил Борисович, доктор медицинских наук, заведующий отделением позитронной эмиссионной томографии, НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 168894. ORCID: 0000-0003-3930-5998.

Оджарова Акгуль Атаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения позитронной эмиссионной томографии, НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1074-3862. AuthorID (РИНЦ): 399436. ORCID: 0000-0003-3576-6156.

Невзоров Денис Ильич, радиохимик отделения позитронной эмиссионной томографии, НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-2969-0191.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Nina B. Vikhrova, PhD, Researcher, Department of Positron Emission Tomography of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Cancer Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: nina.vikhrova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8091-882.

Mikhail B. Dolgushin, MD, PhD, Head of the Department of Positron Emission Tomography of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Cancer Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3930-5998.

Akgul A. Odzharova, PhD, Researcher, Department of Positron Emission Tomography of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Cancer Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3576-6156.

Denis I. Nevzorov, radiochemist, Positron Emission Tomography of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Cancer Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-2969-0191.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Григорьевская З.В., Уткина В.Л., Бяхова В.А., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Дмитриева А.И., Григорьевский Е.Д., Дмитриева Н.В. Трудности дифференциальной диагностики рака легкого и воспалительных изменений легочной ткани. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 119–124. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-119-124.

For citation: Grigorievskaya Z.V., Utkina V.L., Byakhova V.A., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Dmitrieva A.I., Grigorievsky E.D., Dmitrieva N.V. Difficulties in differentiated diagnosis of lung cancer and inflammatory changes in lung tissue. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 119–124. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-119-124.

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЛЕГКОГО И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ

**З.В. Григорьевская¹, В.Л. Уткина², В.А. Бяхова², И.Н. Петухова¹,
Н.С. Багирова¹, И.В. Терещенко¹ А.И. Дмитриева¹, Е.Д. Григорьевский³,
Н.В. Дмитриева¹**

Лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: zlatadoc@list.ru¹

Отдел лучевой диагностики и интервенционной радиологии, НИИ КиЭР,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва, Россия²

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: utkina_veronika@mail.ru²

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, г. Москва, Россия³

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2. E-mail: mrjake916@gmail.com³

Аннотация

Дифференциальный диагноз заболеваний легких крайне сложен и требует высокой квалификации рентгенолога и клинициста. Дифференциальную диагностику обычно проводят между различными заболеваниями легких: неспецифическими воспалительными заболеваниями легких (эмпиема, абсцесс, пневмония), туберкулезом, саркоидозом, доброкачественными образованиями, раком легкого, лимфогранулематозом, метастатическими изменениями, воспалительными изменениями на фоне опухолевого процесса в легочной ткани. Представлено клиническое наблюдение, в котором грамотная дифференциальная диагностика между опухолевым и воспалительным изменением легочной ткани позволила выбрать оптимальную тактику ведения пациента.

Ключевые слова: инфекция, пневмония, рак легкого, дифференциальная диагностика опухолевых и воспалительных изменений легочной ткани, компьютерная томография.

DIFFICULTIES IN DIFFERENTIATED DIAGNOSIS OF LUNG CANCER AND INFLAMMATORY CHANGES IN LUNG TISSUE

**Z.V. Grigorievskaya¹, V.L. Utkina², V.A. Byakhova², I.N. Petukhova¹,
N.S. Bagirova¹, I.V. Tereshchenko¹ A.I. Dmitrieva¹, E.D. Grigorievsky³,
N.V. Dmitrieva¹**

Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology,
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia¹

23, Kashirskoe Shosse, 115448-Moscow, Russia. E-mail: zlatadoc@list.ru¹

Department of Diagnostic Imaging and Interventional Radiology,

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia²

23, Kashirskoe Shosse, 115448-Moscow, Russia. E-mail: utkina_veronika@mail.ru²

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia³

8/2, Trubetskaya Street, 119991-Moscow, Russia. E-mail: mrjake916@gmail.com³

Abstract

The differential diagnosis of pulmonary diseases is extremely difficult and requires high qualifications of the radiologist and clinician. The differential diagnosis is used to distinguish different lung diseases: nonspecific inflammatory lung diseases (empyema, abscess, pneumonia), tuberculosis, sarcoidosis, benign tumors, lung cancer, lymphogranulomatosis, metastatic changes, and inflammatory changes in lung tissue. We present a clinical case, in which the differential diagnosis between tumor and inflammatory changes in lung tissue allowed the choice of optimal treatment tactics.

Key words: infection, pneumonia, lung cancer, differential diagnosis of tumor and inflammatory changes in lung tissue, computed tomography.

Среди онкологических заболеваний в России рак легкого одно из самых частых. Это серьезная проблема, требующая пристального внимания со стороны диагностов и клиницистов. В 2015 г. в России рак легкого был диагностирован у 52 088 больных. В структуре заболеваемости эта патология занимает второе место после рака молочной железы, а частота выявляемости в среднем составляет 60 000 случаев в год. При этом показатели смертности у больных раком легкого уже на первом году жизни достигают 50,5 % [1, 2].

Дифференциальный диагноз заболеваний легких крайне сложен и требует высокой квалификации рентгенолога и клинициста [3]. Дифференциальную диагностику обычно проводят между неспецифическими воспалительными заболеваниями легких (эмпиема, абсцесс, пневмония) [4], туберкулезом [4, 5], саркоидозом, доброкачественными образованиями, раком легкого, лимфогранулематозом, метастатическими изменениями, воспалительными изменениями на фоне опухолевого процесса в легочной ткани [6, 7].

Мы представляем клиническое наблюдение, в котором грамотная дифференциальная диагностика между опухолевым и воспалительным изменением легочной ткани позволила выбрать оптимальную тактику ведения пациента.

Пациент Н., 51 г., обратился в Российский онкологический научный центр в феврале 2017 г. При обследовании по месту жительства на основании данных рентгенологического исследования и компьютерной томографии (КТ) было выявлено образование правого легкого. Данные КТ консультированы в 2 независимых медицинских учреждениях. В результате было дано заключение: Образование правого легкого, вероятнее всего, опухолевой природы. Целесообразна морфологическая верификация образования. В Онкологическом научном центре дополнительно выполнено КТ исследование в режиме High Resolution, при котором выявлено наличие двух крупных узловых образований в обоих легких. Отмечено увеличение лимфатических узлов в средостении. Совокупность различных данных не позволила исключить опухолевую (метастатическую) природу изменений (рис. 1–3). Однако, учитывая клинические проявления и некоторые рентгенологические симптомы (усиление

лёгочного рисунка в прилежащих отделах лёгочной ткани, утолщение стенок бронхов), полностью нельзя было исключить и воспалительную природу выявленных изменений. Рентгенологом была рекомендована противовоспалительная терапия с последующим КТ контролем.

Больной был осмотрен клиническим фармакологом, специалистом по лечению инфекций. Из анамнеза было выяснено, что три месяца назад пациент перенес тяжёлую «простуду» (грипп). Пациент отмечал плохое самочувствие в течение 3 нед. К врачам не обращался и лечился самостоятельно. В течение 5 дней принимал ампициллин в дозе 500 мг два раза в день. После этого антибиотика не принимал. Сопутствующая патология – ИБС: атеросклероз аорты и сосудов сердца, ГБ I ст. При осмотре состояние больного относительно удовлетворительное. Жалобы на общую слабость, потливость, кашель с мокротой, температура – 36,4°C. При перкуссии – притупление перкуторного звука в нижних отделах обоих легких. Аускультативно: дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, хрипов нет. Поскольку у пациента не было однозначной клиники пневмонии и четких данных по КТ за инфекцию, первым этапом было рекомендовано микробиологическое исследование мокроты. При поступлении материала в лабораторию получено 20 мл трахео-бронхиального содержимого пенистой консистенции желтовато-зеленоватого цвета. Через сутки получен обильный рост на чашках 2 культур: грамположительной (1×10^6 КОЕ) и грамотрицательной (1×10^8 КОЕ). С использованием масс-спектрометра *MaldiToff* идентифицированы микроорганизмы: золотистый стафилококк – *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (рис. 4) и *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) (рис. 5). Через 2 сут с использованием анализатора *WalkAway* получены показатели чувствительности микроорганизмов: *S. aureus* – MSSA, *K. pneumoniae* чувствительная (S) к цефалоспорином III поколения и карбапенемам.

Было решено выбрать комбинированный режим терапии: моксифлоксацин 400 мг × 1 раз в день, *per os* + цефоперазон/сульбактам 4 г × 2 раза в день, внутривенно, струйно. Контрольное КТ было назначено через 2 нед на 1.03.17, при

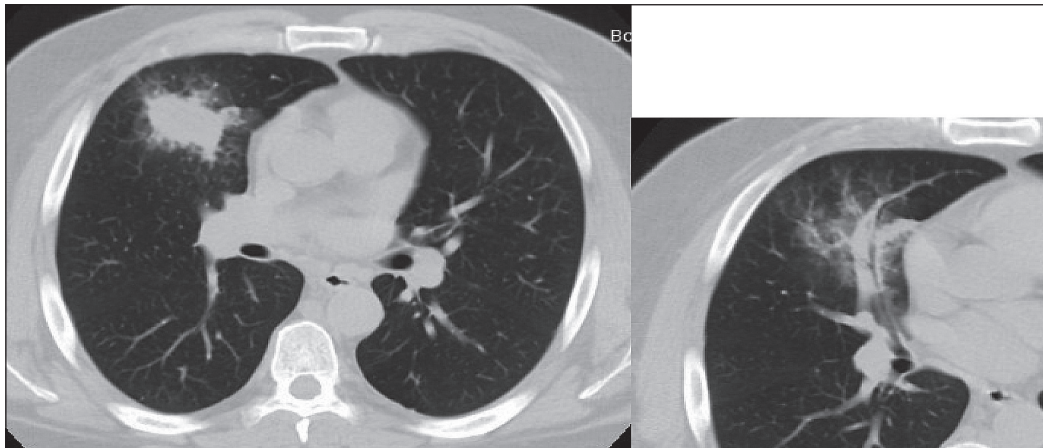


Рис. 1. КТ органов грудной клетки. В средней доле правого лёгкого определяется узел округлой формы, с нечёткими контурами, размерами 4,35×3,3×3,0 см. Утолщение стенок среднедолевого бронха и сужение его просвета

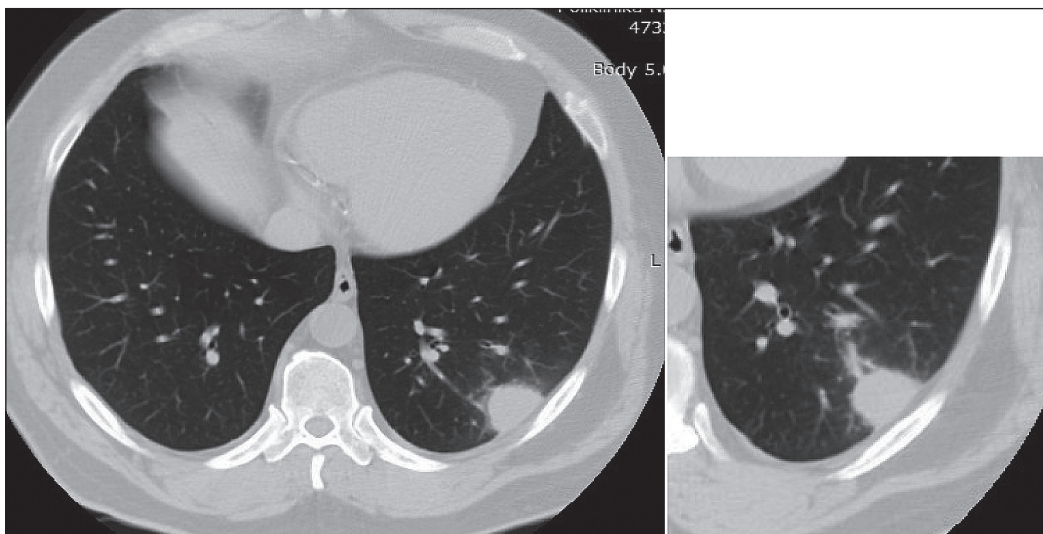


Рис. 2. КТ органов грудной клетки. В субплевральных отделах S9 нижней доли левого лёгкого определяется узел 3,3×3,2×3,0 см, круглой формы с нечётким контуром. Стенки субсегментарного бронха, прилежащие к узлу, утолщены

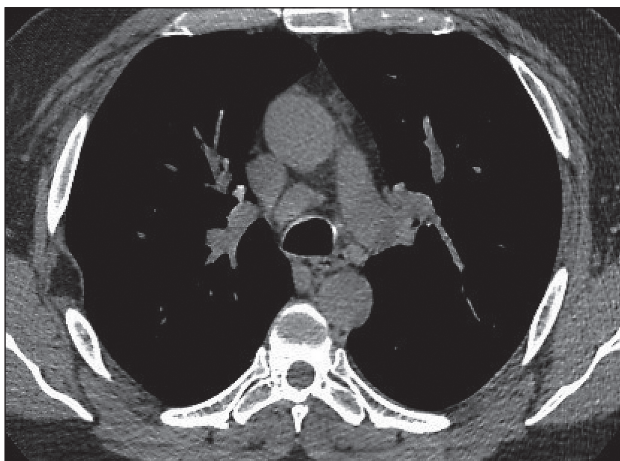


Рис. 3. КТ органов грудной клетки. Увеличенные лимфатические узлы средостения паратрахеальной группы



Рис. 4. Получен рост колоний золотистого стафилококка (*S. aureus*) (среда – маннитно-солевой агар). Изменение цвета среды (положительный маннит) за счет биохимических свойств бактерий

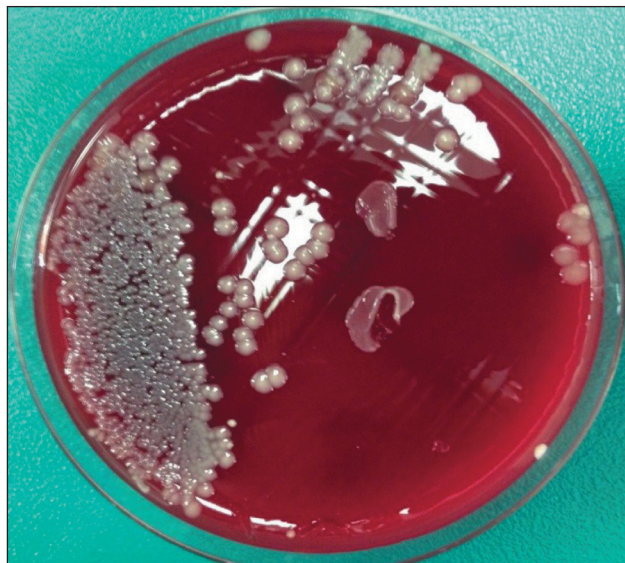


Рис. 5. Получен рост колоний *K. pneumoniae* (среда – кровяной агар)

котором отмечено выраженное уменьшение узла в средней доле правого легкого с $4,35 \times 3,3 \times 3,0$ см до $1,8 \times 2,5 \times 1,4$ см и уменьшение толщины стенок среднедолевого бронха (рис. 6). Клинически, состояние больного улучшилось: прошла слабость, потливость. Пациент больше не отмечал кашля с мокротой. Терапия переносилась хорошо, побочных эффектов не отмечалось. С учетом выраженной положительной динамики по клиническим данным и КТ решено продолжить противовоспалительную терапию в том же объеме с повторным КТ контролем, поскольку часто воспалительные изменения в легких развиваются на фоне опухолевого процесса.

При контрольном КТ органов грудной клетки от 15.03.17 выявлено, что на месте ранее описанных крупных узлов в легких остались участки тяжистого уплотнения легочной ткани (рис. 7–9). Больной был осмотрен консилиумом в составе специалистов по лечению инфекций, рентгенологов и онкологов. При осмотре больного был собран подробный анам-

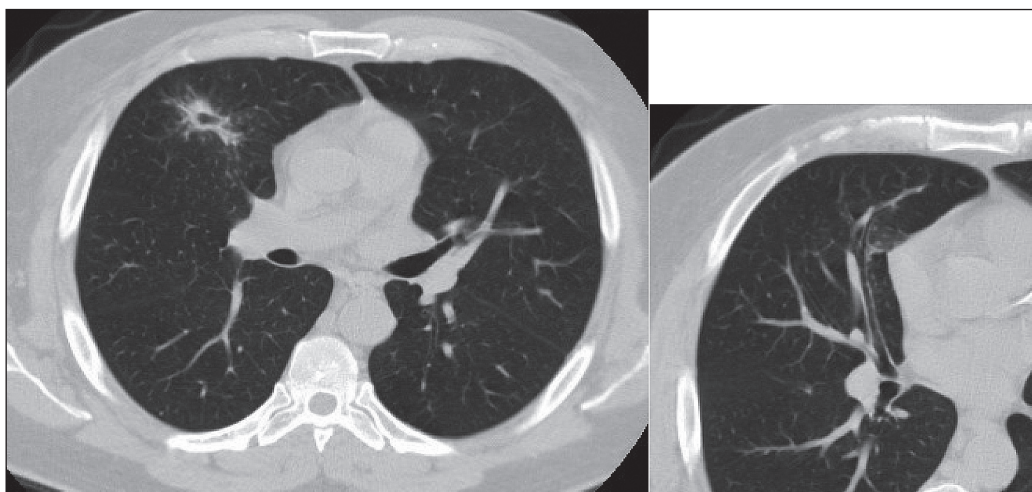


Рис. 6. КТ органов грудной клетки. Узел в средней доле уменьшился в размерах до $1,8 \times 2,5 \times 1,4$ см, структура неоднородна за счёт воздушной полости в центре. Уменьшение толщины стенок среднедолевого бронха

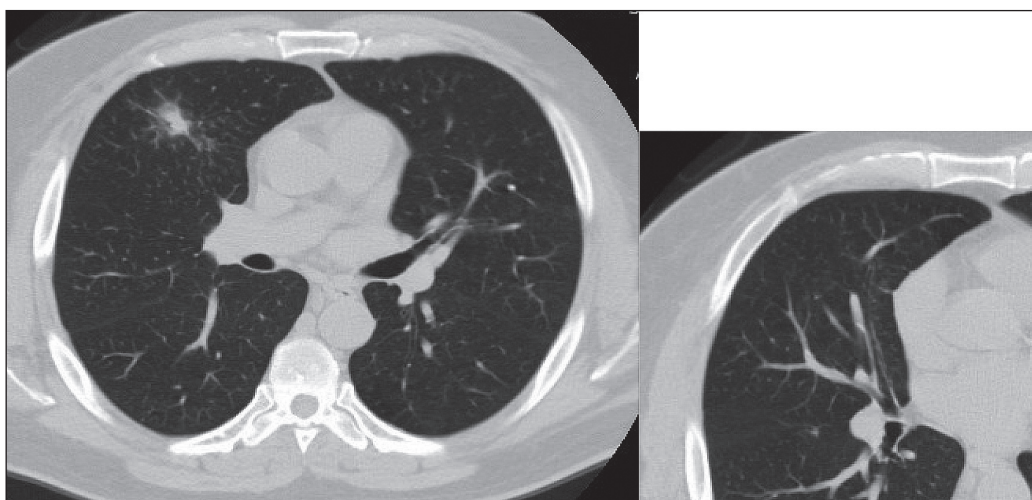


Рис. 7. КТ органов грудной клетки. На месте узла в средней доле правого лёгкого остаётся участок тяжистого уплотнения звёздчатой формы. Нормализовалась толщина стенок среднедолевого бронха

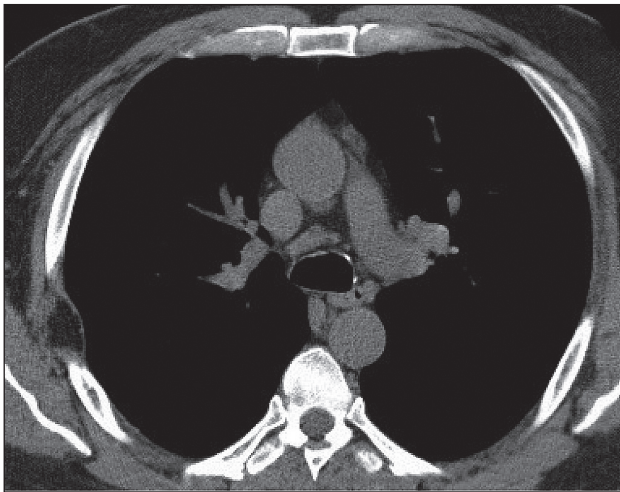


Рис. 8. КТ органов грудной клетки. Сократились размеры лимфатических узлов средостения

нез, произведена оценка переносимости лечения: побочных эффектов не отмечено, переносимость терапии удовлетворительная. Было решено продолжить лечение в прежнем объеме в течение 2 нед. Контрольное КТ было запланировано через 1,5 мес после окончания лечения.

При контрольном исследовании КТ органов грудной клетки от 28.04.17 узловые образования в лёгких не определяются. На их месте определяются участки локальной деформации лёгочного рисунка. Нормализовались размеры лимфатических узлов средостения, увеличенных ранее. Больной вновь был осмотрен консилиумом в составе специалистов по лечению инфекций, рентгенологов и онкологов. С учетом клинической и рентгенологической картины было решено отпустить пациента с последующим КТ контролем через 4–6 мес. При контрольном КТ в октябре 2017 г. состояние

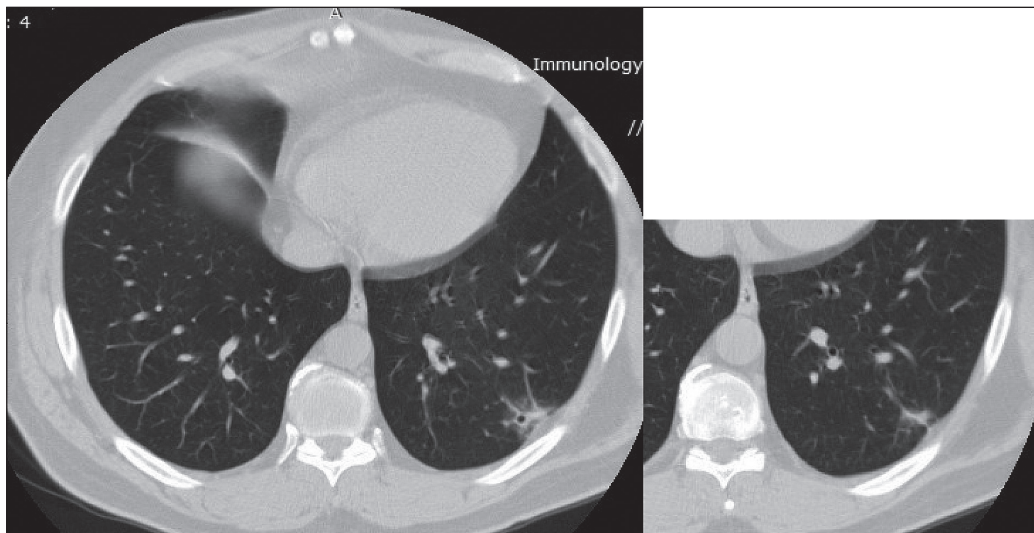


Рис. 9. На месте узла в нижней доле левого лёгкого остаётся участок тяжистого уплотнения лёгочной ткани. Нормализовалась толщина стенок прилежащего субсегментарного бронха

легочной паренхимы и органов средостения остались без изменений.

Представленное клиническое наблюдение является яркой иллюстрацией того, как грамотная оценка КТ, четкая дифференциальная диагностика между опухолевым и воспалительным изменением

легочной ткани, слаженная работа рентгенологов, онкологов и специалистов по лечению инфекций позволили выбрать оптимальную тактику ведения пациента, избежать возможных инвазивных манипуляций при обследовании пациента и выбрать оптимальную терапевтическую тактику.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лактионов К.К., Давыдов М.М. Опухоли внутригрудной локализации. М., 2018. 128. [Laktionov K.K., Davydov M.M. Tumors of thoracic localization. Moscow, 2018. 128. (in Russian)].
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М., 2018. 236. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of oncological care for the population of Russia in 2015. Moscow, 2018. 236. (in Russian)].
3. Королева И.М. Комплексная лучевая диагностика рака легкого. Consilium Medicum. 2007; 9 (3): 91–97. [Koroleva I.M. Comprehensive radiation diagnosis of lung cancer. Consilium Medicum. 2007; 9 (3): 91–97. (in Russian)].
4. Ноников В.Е. Дифференциальная диагностика и лечение внебольничных пневмоний. Consilium Medicum. 2005; 4: 268–272. [Nonikov V.E. Differential diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. Consilium Medicum. 2005; 4: 268–272. (in Russian)].

5. Мишин В.Ю., Дейкина О.Н., Назаров Н.В. Дифференциальная диагностика туберкулеза легких и внебольничной пневмонии. Consilium Medicum. 2004; 4: 232–238. [Mishin V.Yu., Deykina O.N., Nazarov N.V. Differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and community-acquired pneumonia. Consilium Medicum. 2004; 4: 232–238. (in Russian)].
6. Григорьевская З.В., Уткина В.Л., Дмитриева Н.В. Нозокомальные пневмонии у больных раком легкого. Опухоли внутригрудной локализации. М.: ГРАНАТ, 2018. 128. [Grigorievskaya Z.V., Utkina V.L., Dmitrieva N.V. Nosocomial pneumonia in lung cancer patients. Tumors of hilar localization. M.: GRANAT, 2018. 128. (in Russian)].
7. Григорьевская З.В. Инфекционные осложнения у больных раком легкого. Клиницист. 2011; 1: 9–14. [Grigorievskaya Z.V. Infectious complications in patients with lung cancer. Clinician. 2011; 1: 9–14. (in Russian)].

Поступила/Received 15.05.18
Принята в печать/Accepted 4.07.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорьевская Злата Валерьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4416-5191. Author ID (РИНЦ): 710236. Author ID (SCOPUS): 57200538935. E-mail: zlatadoc@list.ru.

Уткина Вероника Львовна, врач-рентгенолог отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии НИИ КиЭР, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: utkina_veronika@mail.ru.

Бяхова Валерия Александровна, аспирант отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии НИИ КиЭР, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: byakhova.valeriia@mail.ru.

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). SPIN-код: 1265-2875. Author ID (РИНЦ): 710090. Author ID (SCOPUS): 6701329760. E-mail: irinapet@list.ru.

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). SPIN-код: 1991-2017. Author ID (РИНЦ): 266234. Author ID (SCOPUS): 6603332319. E-mail: nbagirova@mail.ru.

Терещенко Инна Васильевна, доктор медицинских наук, научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3185-9586. Author ID (РИНЦ): 929834. Author ID (SCOPUS): 57193277015. E-mail: in.ter68@inbox.ru.

Дмитриева Анна Игоревна, технолог-лаборант лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: dmitriewaanna@gmail.com.

Григорьевский Евгений Дмитриевич, студент 6-го курса лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: mrjake916@gmail.

Дмитриева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4727-2018. Author ID (РИНЦ): 243733. Author ID (SCOPUS): 56338598600. E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Zlata V. Grigorievskaya, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). Author ID (SCOPUS): 57200538935. E-mail: zlatadoc@list.ru.

Veronika L. Utkina, MD, Physician, Department of Diagnostic Imaging and Interventional Radiology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: utkina_veronika@mail.ru.

Valeria A. Byakhova, MD, Postgraduate, Department of Diagnostic Imaging and Interventional Radiology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: byakhova.valeriia@mail.ru.

Irina N. Petukhova, MD, DSc, Leading Research Scientist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). Author ID (SCOPUS): 6701329760. E-mail: irinapet@list.ru.

Natalia S. Bagirova, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). Author ID (SCOPUS): 6603332319. E-mail: nbagirova@mail.ru.

Inna V. Tereshchenko, DSc, Research fellow, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). Author ID (SCOPUS): 57193277015. E-mail: in.ter68@inbox.ru.

Anna I. Dmitrieva, Laboratory Assistant, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: dmitriewaanna@gmail.com.

Evgeny D. Grigorievsky, 6-th year student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). E-mail: mrjake916@gmail.

Natalia V. Dmitrieva, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). Author ID (SCOPUS): 56338598600. E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.