ISSN 0507–3758

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

90 ЛЕТ
ФГБУ "НИИ ОНКОЛОГИИ
ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА" МИНЗДРАВА РОССИИ

2–2017
ТОМ 63 VOL. 63

PROBLEMS IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ
ТОМ 63 – 2017
2

*Журнал входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук*

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

2
ТОМ 63
2017

Problems in oncology / Voprosy oncologii

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1955 ГОДА

АННМО «ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2017

УЧРЕДИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор С.В. КАНАЕВ
Заместитель главного редактора В.Г. ЛЕМЕХОВ
Ответственные секретари Л.М. БЕРШТЕЙН, И.И. СЕМЕНОВ

А.С. Барчук (д-р мед. наук, проф.) (*Санкт-Петербург*), А.М. Беляев (д-р мед. наук, проф.) (*Санкт-Петербург*), Г.И. Гафтон (д-р мед. наук, проф.) (*Санкт-Петербург),* А.М. Гранов (д-р мед. наук, проф., акад. РАН) (*Санкт-Петербург*), М.И. Давыдов (д-р мед. наук, проф., акад. РАН) *(Москва),* Е.В. Демин (д-р мед. наук) (*Санкт-Петербург*), М.А. Забежинский (д-р мед. наук) (*Санкт-Петербург*), Г.М. Манихас (д-р мед. наук, проф.) (*Санкт-Петербург*), Ю.А. Пунанов (д-р мед. наук, проф.) (*Санкт-Петербург*), В.В. Семиглазов (д-р мед. наук, проф.) *(Санкт-Петербург*), В.Ф. Семиглазов (д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН) (*Санкт-Петербург*), В.А. Солодкий (д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН) *(Москва)*, Ю.С. Сидоренко (д-р мед. наук, проф., акад. РАН) (*Ростов-на-Дону),* Э.Г. Топузов (д-р мед. наук, проф.) (*Санкт-Петербург),* А.Ф. Урманчеева (д-р мед. наук, проф.) (*Санкт-Петербург),* В.П. Харченко (д-р мед. наук, проф., акад. РАН) *(Москва),* В.И. Чиссов (д-р мед. наук, проф., акад. РАН) *(Москва),* Е.Л. Чойнзонов (д-р мед. наук, проф., акад. РАН) *(Томск),* А.М. Щербаков (д-р мед. наук, проф.) *(Санкт-Петербург)*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Р.А. Абдылдаев (Бишкек), *Д.А. Алиев* (Баку), *Ж.А. Арзыкулов* (Алматы), *Р.О. Гагуа* (Тбилиси), *А.М. Галстян* (Ереван), *И.В. Залуцкий (Минск), Д.З. Зикиряходжаев* (Душанбе), *Д.А. Коваленко* (Мурманск), *В.А. Косов* (Сыктывкар), *А.Ф. Лазарев* (Барнаул), *С.Н. Наврузов* (Ташкент), *В.М. Репин* (Киров), *Л.Д. Роман* (Санкт-Петербург), *Н.В. Румянцев* (Омск), *М.Ф. Софрони* (Кишинев), *В.Г. Черенков* (Великий Новгород), *В.Ф. Чехун* (Киев), *Р.Ш.Хасанов* (Казань), *И. Б. Щепотин* (Киев)

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации СМИ—ПИ № ФС77 47156 от 3 ноября 2011 г.

Тираж 650 экз. Цена свободная. Рассылается по подписке. Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать»- 70152 (полугодовая подписка для физ. лиц), 70277 (полугодовая подписка для юр. лиц), 47487 (годовая подписка для всех).

Рукописи принимаются по адресу: **197758, г. Санкт-Петербург, а/я 8**

электронный адрес журнала: **vo.journal@niioncologii.ru**

Издатель—АННМО «Вопросы онкологии»

Тел./факс (812) 596-89-47, e-mail: annmo@rion.spb.ru

www.niioncologii.ru

Все права защищены. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в ООО ИПП «Издательство Ладога», СПб., ул. Пестеля, д. 13/15, литера Б, пом 6Н

FOUNDER

The Federal State Budget Institution «N.N.Petrov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Public Health of Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief S.V.KANAEV (Dr. Med. Sc., Prof.)
Deputy Editor-in-Chief V.G.LEMEKHOV (Dr. Med. Sc., Prof.)
Executive Secretaries L.M.BERSTEIN (Dr. Med. Sc., Prof.), I.I. SEMENOV (Dr. Med. Sc., Prof.)
A.S.Barchuk (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), A.M. Belyaev (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), G.I.Gafton (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg),* A.M. Granov (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) (*Saint Petersburg*), M.I.Davydov (Dr. Med. Sc., Prof., Acad RAS) *(Moscow),* E.V. Demin (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), M.A. Zabezhinsky (Dr. Med. Sc.) (*Saint Petersburg*), G.M. Manikhas (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), Yu.A.Punanov (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), V.V. Semiglazov (Dr. Med. Sc., Prof.) *(Saint Petersburg*), V.F.Semiglazov (Dr. Med. Sc., Prof., Ass. Member RAS) (*Saint Petersburg*), Yu.S.Sidorenko (Dr. Med. Sc., Prof., Acad RAS) (*Rostov-on-Don),* V.A. Solodky (Dr. Med. Sc., Prof., Ass. Member RAS) *(Moscow),* E.G.Topuzov (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg),* A.F.Urmancheeva (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg),* V.P.Kharchenko (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAMS) *(Moscow),* V.I.Chissov (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) *(Moscow),* E.L.Choinzonov (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) *(Tomsk),* A.M. Shcherbakov (Dr. Med. Sc., Prof) *(Saint Petersburg)*

EDITORIAL COUNCIL

R.A. Abdyldaev (Bishkek), *D.A. Aliev* (Baku), *Zh.A. Arzykulov* (Almaty), *R.O. Gagua* (Tbilisi), *A.M. Galstyan* (Yerevan), *I.V. Zalutsky (Minsk), D.Z. Zikiryakhodzhaev* (Dushanbe), D.*A. Kovalenko* (Murmansk), *V.A. Kosov* (Syktyvkar), *A.F. Lazarev* (Barnaul), *S.N. Navruzov* (Tashkent), *V.M. Repin* (Kirov), *L.D. Roman* (Saint Petersburg), *N.V. Rumyantsev* (Omsk), *M.F. Sofrony* (Kishinev), *V.G. Cherenkov* (Veliky Novgorod), *N.F. Chekhun* (Kiev), *R.Sh. Khasanov* (Kazan), *I.B. Shchepotin* (Kiev)

The journal is included in the recommended by the Highest Attestation Commission's list of peer-reviewed scientific journals and editions for the publication of major scientific results of dissertations

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, information technologies and mass communications

The Certificate of registration № ФС77 47156 of November 3, 2011

The circulation is 650 copies. Free price. Distribution by subscription. The Catalog Agency «Rospechat»'s index is 70152 (semiannual subscription for physical persons), 70277 (semiannual subscription for juridical persons) and 47487 (annual subscription for all)

Manuscripts are accepted at mail address **197758, St. Petersburg, box 8** and email address of the journal: **vo.journal@niioncologii.ru**

Publisher — «Problems in Oncology»

Tel./Fax (812) 596-89-47, e-mail: annmo@rion.spb.ru www.niioncologii.ru
All rights reserved. Total or partial reproduction of the materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher.

We take no responsibility for the contents of advertising materials.

Printed in «Publisher Ladoga», St. Petersburg, 13/15, Pestel Street., B, rm. 6H

СОДЕРЖАНИЕ

Передовая статья

Беляев А.М.
К 90-летию со дня основания Научно-исследовательского института онкологии имени Н.Н. Петрова: основные направления исследовательской и клинической работы ведущего онкологического учреждения России — 171

Обзоры

Имянитов Е.Н., Соколенко А.П., Берлев И.В., Котив Х.Б., Городнова Т.В., Криворотько П.В., Бессонов А.А., Берштейн Л.М., Щербаков А.М., Беляев А.М., Семиглазов В.Ф.
Носительство мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у здоровых женщин и мужчин: ДНК-тестирование, диагностические мероприятия и профилактика рака — 190

Юрин Р.И., Глущенко В.А., Михнин А.Е., Левченко Е.В.
Маркеры операционного стресса при сравнении торакоскопических и торакотомических резекций при раке легкого — 199

Скрининг онкологических заболеваний

Барчук А.А., Гайдуков В.С., Беляев А.М., Арсеньев А.И., Кузнецов В.И., Комаров Ю.И., Сатиков В.И., Тараканов С.А., Канаев С.В., Нефедова А.В., Черная А.В.
Применение онтологии при скрининге онкологических заболеваний — 208

Барчук А.А., Подольский М.Д., Беляев А.М., Коцюба И.Ю., Гусарова Н.Ф., Трофимов В.А., Виноградов П.Д., Гайдуков В.С., Кузнецов В.И.., Мерабишвили В.М., Барчук А.С., Атрощенко А.В., Харитонов М.В., Нефедова А.В., Комаров Ю.И., Арсеньев А.И., Канаев С.В., Тараканов С.А.
Автоматизированная диагностика в популяционном скрининге рака легкого — 215

Статистика

Мерабишвили В.М.
Злокачественная меланома. Эпидемиология, аналитические показатели эффективности деятельности онкологической службы (популяционное исследование) — 221

Оригинальные статьи
А. Клинические исследования

Левченко Е.В., Левченко Е.Н., Юрин Р.И., Михнин А.Е., Ергнян С.М., Барчук А.С., Горохов Л.В., Слугин Е.Н., Гринкевич М.В.
Отдаленные результаты бронхопластических оперативных вмешательств по сравнению с пневмонэктомиями при раке легкого — 234

Беляев А.М., Доманский А.А., Карачун А.М., Лебедев К.К., Самсонов Д.В., Петрова Е.А., Доманский Н.А.
Выбор метода закрытия дефекта тазового дна после экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки (практические рекомендации) — 240

CONTENTS

Leading Article

Belyaev A.M.
To the 90th anniversary of founding of the N.N.Petrov Research Institute of Oncology: the main directions of research and clinical work of the leading oncological institution in Russia

Reviews

Imyanitov E.N., Sokolenko A.P., Berlev I.V., Kotiv Kh.B., Gorodnova T.V., Krivorotko P.V., Bessonov A.A., Berstein L.M., Shcherbakov A.M., Belyaev A.M., Semiglazov V.F.
Presence of BRCA1 and BRCA2 in healthy women and men: DNA testing, diagnostic activities and cancer prevention

Yurin R.I., Glushchenko V.A., Mikhnin A.E., Levchenko E.V.
Markers of surgery stress in comparison of thoracoscopic and thoracotomic resections in lung cancer

Barchuk A.A., Gaidukov V.S., Belyaev A.M., Arseniev A.I., Kuznetsov V.I., Komarov Yu.I., Satikov V.I., Tarakanov S.A., Kanaev S.V., Nefedova A.V., Chernaya A.V.
The use of ontology in screening for cancer

Barchuk A.A., Podolsky M.D., Belyaev A.M., Kotsyuba I.Yu., Gusarova N.F., Trofimov V.A., Vinogradov P.D., Gaidukov V.S., Kuznetsov V.I., Merabishvili V.M., Barchuk A.S.,Atroshchenko A.V., Kharitonov M.V., Nefedova A.V., Komarov Yu.I., Arseniev A.I., Kanaev S.V., Tarakanov S.A.
Automated diagnosis in a population-based screening for lung cancer

Statistics

Merabishvili V.M.
Malignant melanoma. Epidemiology, analytical indicators of the effectiveness of oncological services (population-based study)

Original research
A. Clinical research

Levchenko E.V., Levchenko N.E., Yurin R.I., Mikhnin A.E., Ergnyan S.M., Barchuk A.S., Gorokhov L.V., Slugin E.N., Grinkevich M.V.
Long-term results of bronchoplastic surgical interventions in comparison with pneumonectomies in lung cancer

Belyaev A.M., Domansky A.A., Karachun A.M., Lebedev K.K., Samsonov D.V., Petrova E.A., Domansky N.A.
Choice of the method of closing the pelvic floor defect after extralevator abdominal-perineal extirpation of the rectum (practical recommendations)

Карачун А.М., Пелипась Ю.В., Сапронов П.А., Козлов О.А., Асадчая Д.П.
Проспективное нерандомизированное исследование по типу «случай-контроль»: непосредственные результаты радикальных лапароскопических вмешательств при раке желудка, опыт одного центра
247
Karachun A.M., Pelipas Yu.V., Sapronov P.A., Kozlov O.A., Asadchaya D.P.
Prospective non-randomized case-control study: immediate results of radical laparoscopic interventions for gastric cancer, the experience of a single center

Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Дашян Г.А., Жильцова Е.К., Иванова О.А., Иванов В.Г., Бессонов А.А., Николаев К.С., Комяхов А.В., Зернов К.Ю., Табагуа Т.Т., Гиголаева Л.П., Семиглазов В.В.
Неоадъювантная системная терапия рака молочной железы (ретроспективный и проспективный анализ)
256
Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Dashyan G.A., Zhiltsova E.K., Ivanova O.A., Ivanov V.G., Bessonov A.A., Nikolaev K.S., Komyakhov A.V., Zernov K.Yu., Tabagua T.T., Gigolaeva L.P., Semiglazov V.V.
Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer (retrospective and prospective analysis)

Крживицкий П.И., Новиков С.Н., Канаев С.В., Клиценко О.А., Ильин Н.Д., Попова Н.С., Пономарева О.И., Черная А.В. , Труфанова Е.С., Криворотько П.В.
ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов у больных раком молочной железы
261
Krzhivitsky P.I., Novikov S.N., Kanaev S.V., Klitsenko O.A., Iliin N.D., Popova N.S., Ponomareva O.I., Chernaya A.V. , Trufanova E.S., Krivorotko P.V.
SPECT-CT diagnosis of metastatic lymph nodes in breast cancer patients

Криворотько П.В., Табагуа Т.Т., Комяхов А.В., Бессонов А.А., Гиголаева Л.П., Труфанова Е.С., Черная А.В., Белобородова К.А., Жильцова Е.К., Иванова О.А., Иванов В.Г., Николаев К.С., Воротников В.В., Брянцева Ж.В., Дашян Г.А., Зернов К.Ю., Донских Р.М., Палтуев Р.М., Артемьева А.С., Туркевич Е.А., Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Новиков С.Н., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф.
Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы: опыт НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова
267
Krivorotko P.V., Tabagua T.T., Komyakhov A.V., Bessonov A.A., Gigolaeva L.P., Trufanova E.S., Chernaya A.V., Beloborodova K.A., Zhiltsova E.K., Ivanova O.A., Ivanov V.G., Nikolaev K.S., Vorotnikov V.V., Bryantseva Zh.V., Dashyan G.A., Zernov K.Yu., Donskikh R.V., Paltuev R.M., Artemieva A.S., Turkevich E.A., Busko E.A., Semiglazov V.V., Novikov S.N., Kanaev S.V., Semiglazov V.F.
Sentinel lymph node biopsy in early breast cancer: the experience of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology

Черная А.В., Канаев С.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И, Криворотько П.В., Жукова Л.А., Бусько Е.А.
Диагностическая значимость маммографии и маммосцинтиграфии с 99м Tc-MIBI при выявлении минимального рака молочной железы
274
Chernaya A.V., Kanaev S.V., Novikov S.N., Krzhivitsky P.I., Krivorotko P.I., Zhukova L.A., Busko E.A.
Diagnostic accuracy of mammography and mammoscintigraphy with 99m Tc-MIBI in detection of minimal breast cancer

Носов А.К., Лушина П.А., Петров С.Б., Воробьев А.В., Калинин П.С, Мищенко А.В.
Сравнение лапароскопической резекции почки при опухолевом поражении с наложением и без наложения гемостатического шва
281
Nosov A.K., Lushina P.A., Petrov S.B., Vorobiev A.V., Kalinin P.S., Mishchenko A.V.
Comparison of laparoscopic resection of the kidney in renal tumors with and without the application of a hemostatic suture

Канаев С.В., Новиков С.Н., Мельник Ю.С., Ильин Н.Д., Филиппов А.А., Новиков Р.В.
Методология стереотаксической лучевой терапии рака предстательной железы
287
Kanaev S.V., Novikov S.N., Melnik Yu.S., Iliin N.D., Filippov A.A., Novikov R.V.
Intrafractional prostate shifts during stereotactic radiation therapy

Гринкевич М.В., Клименко В.Н., Щербаков А.М., Ткаченко О.Б.
Оценка результатов эндоскопической резекции слизистой оболочки путем диссекции в подслизистом слое в лечении раннего рака желудка
294
Grinkevich M.V., Klimenko V.N., Shcherbakov A.M., Tkachenko O.B.
Evaluation of results of endoscopic resection of mucosa by dissection in submucosa in treatment for early gastric cancer

Городнова Т.В., Соколенко А.П., Кулигина Е.Ш., Котив Х.Б., Гусейнов К.Д., Ульрих Е.А., Матвеева Н.С., Трифанов Ю.Н., Мешкова И.Е., Некрасова Е.А., Сидорук А.А., Микая Н.А., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В., Имянитов Е.Н.
Особенности рецидивирования распространенного BCRA-позитивного рака яичников
298
Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kuligina E.Sh., Kotiv Kh.B., Guseinov K.D., Ulrikh E.A., Matveeva N.S., Trifanov Yu.N., Meshkova I.E., Nekrasova E.A., Sidoruk A.A., Mikaya N.A., Urmancheeva A.F., Berlev I.V., Imyanitov E.N.
Features of recurrence of BCRA-positive ovarian cancer

Берлев И.В., Ульрих Е.А., Ибрагимов З.Н., Гусейнов К.Д., Городнова Т.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Роговская Т.Т., Мкртчян Г.Б., Трифанов Ю.Н., Некрасова Е.А., Бежанова Е.Г., Ахмеров Р.Д., Микая Н.А., Урманчеева А.Ф., Канаев С.В.
Возможности детекции сигнальных лимфатических узлов при раке эндометрия радиоизотопным и флуоресцентным (ICG) методами
304
Berlev I.V., Ulrikh E.A., Ibragimov Z.N., Guseinov K.D., Gorodnova T.V., Novikov S.N., Krzhivitsky P.I., Rogovskaya T.T., Mkrtchyan G.B., Trifanov Yu.N., Nekrasova E.A., Bezhanova E.G., Akhmerov R.D., Mikaya N.A., Urmancheeva A.F., Kanaev S.V.
Possibilities of detection of sentinel lymph nodes in endometrial cancer by radioisotope and fluorescent (ICG) methods

Гафтон Г.И., Гудзь Ю.В., Гафтон И.Г., Зиновьев Г.В., Петров В.Г., Семиглазов В.В. Опыт эндопротезирования больных с опухолями тазового кольца	309	*Gafton G.I., Gudz Yu.V., Gafton I.G., Semiglazov V.V., Petrov V.G., Zinoviev G.V.* Experience of endoprosthetics of patients with pelvic tumors
Чулкова В.А., Семиглазова Т.Ю., Вагайцева М.В., Карицкий А.П., Демин Е.В., Федорова В.В., Кондратьева К.А., Пестерева Е.В., Беляев А.М. Исследование эмоционального напряжения у онкологических больных и психологическая реабилитация	316	*Chulkova V.A., Semiglazova T.Yu., Vagaitseva M.V., Karitsky A.P., Demin E.V., Fedorova V.V., Kondratieva K.A., Pestereva E.V., Belyaev A.M.* Psychological rehabilitation and screening of emotional stress in cancer patients
Кулева С.А., Иванова С.В., Карицкий А.П., Звягинцева Д.А. Однофакторная линейная регрессионная модель лимфомы Ходжкина у подростков	320	*Kuleva S.A., Ivanova S.V., Karitsky A.P., Zvyagintseva D.A.* Single-factor linear regression model of Hodgkin's lymphoma in adolescents
Филатова Л.В., Харченко Е.В., Алексеев С.М., Зюзгин И.С., Артемьева А.С., Моталкина М.С., Ишматова И.В., Шило П.С., Семиглазова Т.Ю. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в лечении прогностически неблагоприятных форм диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы	326	*Filatova L.V., Kharchenko E.V., Alekseev S.M., Zyuzgin I.S., Artemieva A.S., Motalkina M.S., Ishmatova I.V., Shilo P.S., Semiglazova T.Yu.* Prospects for high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in the first line of therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphomas
Б. Экспериментальные исследования		**B. Experimental research**
Беспалов В.Г., Альвовский И.К., Точильников Г.В., Вышинская Е.А., Семенов А.Л., Васильева И.Н., Стуков А.Н., Сенчик К.Ю., Беляева О.А., Киреева Г.С., Красильникова Л.А., Александров В.А., Хромов-Борисов Н.Н., Бараненко Д.А., Беляев А.М. Гармонизированный статистический анализ эффективности режимов интраперитонеальной химиотерапии препаратом диоксадэт на модели асцитного рака яичников	329	*Bespalov V.G., Alvovsky I.K., Tochilnikov G.V., Vyshinskaya E.A., Semenov A.L., Vasilieva I.N., Stukov A.N., Senchik K.Yu., Belyaeva O.A., Kireeva G.S., Krasilnikova L.A., Alexandrov V.A., Khromov-Borisov N.N., Baranenko D.A., Belyaev A.M.* Harmonized statistical analysis of the efficacy of intraperitoneal chemotherapy regimens with dioxadet on ascitic ovarian cancer model
Балдуева И.А., Новик А.В., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Проценко С.А., Гельфонд М.Л., Пипиа Н.П., Емельянова Н.В., Авдокина Н.А., Галиуллина О.А., Семенова А.И., Телетаева Г.М., Латипова Д.Х., Комаров Ю.И., Анохина Е.М., Котова З.С., Семиглазова Т.Ю., Щербаков А.М., Беляев А.М. Перспективы активной специфической иммунотерапии аутологичными незрелыми костномозговыми дендритными клетками с фотодинамической терапией и циклофосфамидом у больных диссеминированной меланомой, резистентных к стандартным методам лечения	336	*Baldueva I.A., Novik A.V., Nekhaeva T.L., Danilova A.B., Protsenko S.A., Gelfond M.L., Pipia N.P., Emelyanova N.V., Avdonkina N.A., Galiullina O.A., Semenova A.I., Teletaeva G.M., Latipova D.Kh., Komarov Yu.I., Anokhina E.M., Kotova Z.S., Semiglazova T.Yu., Shcherbakov A.M., Belyaev A.M.* Perspectives in active specific immunotherapy with autologous immature dendritic cells combined with photodynamic therapy and cyclophosphamide in patients with disseminated melanoma resistant to standard therapy
Лекции по онкологии		***Lectures on Oncology***
Семиглазова Т.Ю., Проценко С.А., Стуков А.Н., Балдуева И.А., Семенова А.И., Новик А.В., Филатова Л.В., Алексеев С.М., Латипова Д.Х., Телетаева Г.М., Комаров Ю.И., Моталкина М.С., Клименко В.В., Осипов М.А., Котова З.С., Харченко Е.В., Анохина Е.М., Буевич Н.Н. Как изменились подходы к лекарственной терапии злокачественных опухолей (первому отечественному противоопухолевому препарату посвящается)	346	*Semiglazova T.Yu., Protsenko S.A., Stukov A.N., Baldueva I.A., Semenova A.I., Novik A.V., Filatova L.V., Alekseev S.M., Latipova D.Kh., Teletaeva G.M., Komarov Yu.I., Motalkina M.S., Klimenko V.V., Osipov M.A., Kotova Z.S., Kharchenko E.V., Anokhina E.M., Buevich N.N.* How approaches to drug therapy for malignant tumors have changed (to the first domestic anti-tumor drug is dedicated)

©А.М. Беляев, 2017
УДК 614.2-009

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

А.М. Беляев[1,2]

К 90-летию со дня основания Научно-исследовательского института онкологии имени Н.Н. Петрова: основные направления исследовательской и клинической работы ведущего онкологического учреждения России

[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
[2]ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова, которому исполнилось 90 лет, это старейшее онкологическое учреждение России, занимающееся изучением этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, разработкой новых методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации онкологических больных. На этом пути, особенно в последние годы, в учреждении достигнуты несомненные успехи в клинической и исследовательской работе, внедряются современные технологии, результаты использования которых обогащают клиническую практику.

Ключевые слова: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, современные медицинские технологии, направления работы

Институт был основан 16 марта 1927 года по инициативе талантливого учёного и блестящего организатора здравоохранения, профессора Николая Николаевича Петрова. Сегодня в институте работают 1155 сотрудников, среди которых специалисты различного профиля, объединяющие свои усилия на базе 18 клинических отделений, 13 вспомогательных и диагностических подразделений и 8 научных отделов в составе 15 исследовательских лабораторий и отделений. Спектр деятельности охватывает такие направления, как исследование факторов риска возникновения и особенностей течения опухолей, поиск путей профилактики новообразований, разработка и внедрение новых высокотехнологических и органосберегающих методов лечения, исследование и внедрение новых противоопухолевых препаратов, усовершенствование методов адекватной оценки и правильного планирования работы онкологической службы страны путем изучения показателей заболеваемости и смертности, а также прогнозирования динамики этих показателей с использованием данных Популяционных раковых регистров.

Традиционно, с момента основания института и до настоящего времени, фундаментальные исследования злокачественных опухолей, в чисто академическом виде или в тесном контакте с клиническими исследованиями, занимают существенное место в деятельности Института.

Лаборатория молекулярной онкологии, возглавляемая член-корр. РАН, проф. Е.Н. Имянитовым, является одним из лидирующих коллективов страны в области биомедицинских исследований. Изучение наследственных раковых синдромов показало, что значительное число мутаций в генах наследственного рака молочной железы представлено т.н. «повторяющимися» аллелями, что позволило внедрить и сделать доступной для населения экспресс-диагностику предрасположенности к заболеванию. Одним из наиболее значимых открытий, сделанных в лаборатории, является идентификация нового гена наследственного рака молочной железы – BLM. Значимость открытия была впоследствии подтверждена исследователями других стран, а BLM включён в мультигенные панели диагностики наследственных раков.

Коллективом лаборатории молекулярной онкологии продемонстрированы новые механизмы генетической передачи онкологических заболеваний. В частности, установлено, что риск развития опухоли может быть ассоциирован с рецессивными мутациями, показан дигенный (на базе мутаций двух генов) механизм возникновения наследственного рака молочной железы. В ряду неожиданных особенностей молекулярного патогенеза новых разновидностей наследственных раков — обнаружение нового модификатора пенетрантности гена BRCA1 – гена GPRC5A и патогенности малоизученных мутаций в гене BRCA1.

Другим исключительно востребованным направлением работы коллектива является поиск маркеров, позволяющих осуществлять персонализированный подбор противоопухолевой тера-

пии на основе молекулярно-генетических характеристик опухоли. Серия исследований выявила новые мутации в гене EGFR, ассоциированные с чувствительностью карцином лёгкого к таргетной терапии, включая ингибиторы тирозинкиназы. Разработка метода детекции транслокаций в гене ALK, позволяющая достоверно выявлять любые разновидности перестроек даже в остаточных количествах опухолевого материала, была включена в перечень главных событий 2015 года в торакальной онкологии. Показана пригодность ингибиторов BRAF для лечения светлоклеточных карцином с мутацией в упомянутом гене, предложены новые схемы лечения рака желчного пузыря. Широкую известность получили работы, посвящённые разработке новых подходов к лекарственной терапии наследственных опухолей. Выполнена серия исследований по адаптации молекулярно-диагностических тестов к работе с цитологическим материалом.

Лаборатория молекулярной онкологии является базой кафедры общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Существенная часть исследований лаборатории связана с изучением особенностей наследственных заболеваний у населения Российской Федерации. В частности, впервые в России выполнена диагностика синдрома Барде-Бидла, при этом было установлено, что для жителей РФ характерно присутствие повторяющейся мутации в гене BBS7. Выявлены первые в стране случаи синдрома Блума. Разработаны тесты для диагностики туберозного склероза. Проводятся успешные исследования по изучению генетики первичных иммунодефицитов.

Исследования лаборатории молекулярной онкологии хорошо известны как у нас в стране, так и за рубежом – только за последние десять лет её коллективом опубликовано более 100 статей в международных научных журналах, а рейтинги цитируемости этих работ являются одними из самых высоких в России.

Наиболее перспективным направлением в области персонализированной медицины является внедрение различных разновидностей полногеномного секвенирования и малоинвазивных методов молекулярной диагностики в повседневную клиническую практику. Продолжается работа коллектива по созданию банка опухолевых клеточных линий наследственных форм рака.

Лаборатория канцерогенеза и старения, руководимая ученым с мировым именем – член-корр. РАН, проф. В.Н. Анисимовым, является старейшей отечественной лабораторией, занимающейся изучением причин возникновения и закономерностей развития опухолей.

Работами лаборатории выявлена и охарактеризована роль возрастной динамики активности ферментных систем, метаболизирующих канцерогены, систем репарации ДНК, пролиферативной активности тканей-мишеней в изменениях их чувствительности к инициирующему действию канцерогенных агентов различной природы. Показано, что развивающиеся по мере старения в организме гормонально-метаболические и иммунологические нарушения способствуют промоции канцерогенеза: с возрастом накапливаются клетки, подвергшиеся случайным воздействиям канцерогенных агентов и прошедшие, в соответствии с многостадийной моделью канцерогенеза, более чем одну стадию на пути к ее полной малигнизации. Воздействие канцерогенов поздних стадий и опухолевых промоторов на такие клетки у старых животных неизменно вызывает новообразования в тканях-мишенях с большей частотой и с более коротким латентным периодом, чем у молодых животных. Сформулирована концепция о синдроме ускоренного старения, развивающемся в организме при воздействии различных канцерогенных факторов окружающей среды.

В серии фундаментальных исследований с синтетическим аналогом тимидина 5-бромодезоксиуридином впервые установлено, что изолированного повреждения ДНК достаточно для инициации опухолевого процесса и ускорения процесса старения in vivo, что стало существенным аргументом в поддержку мутационной теории канцерогенеза и мутационной теории старения.

Исследования кинетических параметров старения популяций и развития опухолей показали, что средства, замедляющие скорость старения популяции, уменьшают частоту и увеличивают латентный период развития новообразований, тогда как при воздействии агентов, ускоряющих старение популяции, закономерно наблюдается увеличение частоты развития опухолей и ряда других заболеваний. Пионерскими являются работы, в которых впервые была выявлена способность антидиабетических бигуанидов увеличивать продолжительность жизни и тормозить развитие спонтанных и индуцированных химическими канцерогенами опухолей у животных, что дало толчок к развитию целого направления современной геронтологии и онкологии – изучению роли системы инсулин-инсулиноподобный фактор роста-1 – глюкоза и протеинкиназы mTOR в механизмах старения и канцерогенеза, применению метформина для профилактики развития опухолей и преждевременного старения у человека.

Значителен вклад лаборатории в изучение роли эпифиза в опухолевом росте и процессе старения. Угнетение функции эпифиза при

содержании животных в условиях постоянного освещения сопровождается ускоренным старением, преждевременным выключением репродуктивной функции и способствует развитию метаболического синдрома и новообразований. В противоположность этому световая депривация, применение гормона эпифиза мелатонина или пептидов эпифиза тормозят развитие злокачественных заболеваний. Результаты этих исследований легли в основу доказательной базы для признания светового загрязнения канцерогенным для человека. Лаборатория также систематически проводит доклинические испытания новых лекарственных средств по оценке их канцерогенной безопасности.

Результаты исследований лаборатории были обобщены в изданной в США двухтомной монографии «Канцерогенез и старение», в руководстве «Биологическое старение: методы и протоколы».

Лаборатория химиопрофилактики рака и онкофармакологии под руководством д.м.н. В.Г. Беспалова решает задачи по разработке, изучению и внедрению в клиническую практику новых лекарственных препаратов, предназначенных для химиопрофилактики и терапии опухолей, а также разработке новых технологий, повышающих эффективность и снижающих токсичность лекарственной терапии злокачественных опухолей.

Лаборатория занимается разработкой методологических подходов доклинического и клинического изучения новых препаратов, технологических регламентов, фармакопейных статей, нормативной документации на лекарственные препараты; средств, способных препятствовать рецидивированию и метастазированию, повышать эффективность цитостатической терапии злокачественных опухолей на моделях трансплантируемых опухолей у животных; уменьшать токсичность противоопухолевых препаратов. Новые оригинальные экспериментальные модели основных опухолей, встречающихся у человека: молочной железы, простаты, легких, толстой кишки, желудка, пищевода, шейки и тела матки, кожи служат тестовыми объектами исследовательской работы.

Лаборатория активно участвует и в разработке новых лекарственных форм противоопухолевых препаратов. Успешным примером работы сотрудников лаборатории по направлению химиопрофилактики рака является создание и внедрение в клиническую практику лекарственного препарата «Мамоклам», который широко применяется для лечения фиброзно-кистозной болезни молочных желез и снижения риска рака молочной железы.

Ведется работа по созданию двух инновационных противоопухолевых лекарственных препаратов с использованием нанотехнологий: этилениминотриазина в наноконтейнерах на основе диоксида кремния для лечения канцероматоза брюшной полости и нитрозоуреидопропандиола в контейнерах из магнитных наночастиц для лечения первичных и метастатических опухолей головного мозга, рака печени, почки, меланомы. Для данных препаратов разработаны технологии направленной доставки и контролируемого высвобождения в опухолевых клетках, что обеспечивает высокую эффективность и низкую токсичность.

Создана экспериментальная установка для химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшной полости на моделях у крупных и мелких лабораторных животных, разрабатываются новые технологии химиоперфузионного лечения злокачественных опухолей.

Сотрудники лаборатории опубликовали 6 монографий, 14 глав в сборниках трудов и книгах, более 100 статей в ведущих отечественных и международных изданиях.

Лаборатория онкоэндокринологии под руководством главного научного сотрудника, проф. Л.М. Берштейна и заведующей лабораторией, к.м.н. А.В. Малек проводит исследования роли регуляторных микроРНК («управляющих» работой большинства известных генов) в процессе развития злокачественных новообразований и разработке методов диагностики в онкологии на основе анализа внутриклеточных микроРНК. Параллельно проводится изучение наноразмерных мембранных микровезикул (экзосом), которые способны переносить микроРНК нормальных и опухолевых клеток и оказывать воздействие на опухолевый рост. Ведется работа над созданием тест-систем на основании анализа микроРНК в целях диагностики как гормонозависимых (рак молочной железы, рак щитовидной железы), так и гормононезависимых (рак шейки матки) новообразований, предсказанию эффективности планируемого лечения онкологических больных. Сравнительный анализ роли диабета как модификатора клинико-морфологических особенностей рака молочной железы и эндометрия по уровню 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина показал, что наличие диабета утяжеляет течение рака молочной железы (РМЖ) за счет ДНК-повреждающего действия гипергликемии. Установлена связь фенотипа ожирения, а также экспрессии ароматазы и макрофагальной инфильтрации в оментальном жировом депо с клинической стадией/дифференцировкой рака тела матки. Выявленная избирательная способность антидиабетического бигуанида метформина повышать долю рецепторпозитивных опухолей молочной железы повысила вероятность проведения гормонотерапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы у

пациенток с этим новообразованием. В то же время, тот факт, что попытки апробации метформина в онкологической практике не всегда сопровождаются однозначными результатами, привел к идее о необходимости поиска генетических и метаболических маркеров чувствительности к этому препарату у онкологических больных, страдающих и нестрадающих диабетом. Как следствие, были установлены маркеры, определяющие уровень противоопухолевого и метаболического эффектов метформина и позволяющие выделить группу пациентов, способных отвечать на этот препарат. Анализ полувекового архивного материала с оценкой патогистологической картины и экспрессии онкосупрессора PTEN и онкобелка HER2/neu карцином эндометрия позволил (в содружестве с отделением онкогинекологии) выявить произошедшую перестройку в природе рака тела матки и в клинических проявлениях заболевания.

Лаборатория морфологии опухолей с патологоанатомическим отделением и прозектурой, возглавляемая к.м.н. А.С. Артемьевой, располагает старейшей коллекцией гистологического материала, ведущей свое начало с 1928 года и насчитывающей порядка 10 000 000 единиц хранения. Этот архив является базой для современных исследований молекулярных и генетических особенностей различных видов редких новообразований, больших ретроспективных исследований, образовательных программ и международного сотрудничества. Повседневная работа включает анализ биопсийного и операционного материала, 2/3 которого относится к IV-V категориям сложности. Число гистологических исследований, а также консультативных заключений по гистологическому материалу других лечебных учреждений составляет более 25 000 в год и неуклонно растет. Сотрудники отделения обладают большим практическим опытом и являются экспертами в таких сложных областях морфологии как дифференциальная диагностика опухолей и опухолеподобных процессов детского возраста, патологии костей и мягких тканей, лимфопролиферативных заболеваний, герминогенных опухолей, патологии молочной железы. Используется широкий спектр гистохимических окрасок, выполняются иммуногистохимические исследования на 250 различных антител, флюоресцентная и хромогенная гибридизация in situ (HER2, зонды для дифференциальной диагностики сарком и лимфом, N-myc, и др.).

Наличие сканирующего микроскопа и программного обеспечения для обработки цифровых изображений открывает широкие возможности в различных направлениях: — осуществляются удаленные консультации оцифрованных микропрепаратов; — создаются подборки интересных и редких случаев, цифровые коллекции микропрепаратов для обучения по той или иной патологии, локализации и т.п; — выполняются ретроспективные исследования с анализом большого объема гистологического материала за счет использования программного обеспечения для обработки изображений; — реализуется добровольная программа контроля воспроизводимости оценки степени злокачественности рака молочной железы и показателей ряда иммуногистохимических параметров на территории Российской Федерации (совместно с РООМ) с использованием отсканированных валидизированных случаев рака молочной железы; — внедрена лабораторная информационная система, которая оптимизирует процессы движения гистологического материала в пределах лаборатории, отслеживает материал на всех этапах обработки, оптимизирует и повышает эффективность расходования ресурсов, архивирует и упрощает процесс получения информации и материала из архива для различных нужд, в том числе и для научных проектов.

На отделении разрабатываются и реализуются программы повышения квалификации по специальности «патологическая анатомия» с обучением врачей на рабочем месте.

Высокая степень оснащения и автоматизации процессов обработки гистологических образцов позволяет исследовать большие объемы материала без потери качества, а современное оборудование для ускоренной проводки, позволяет сократить сроки обработки биоптатов до 1-2 дней. Наличие сканирующего микроскопа и программного обеспечения для обработки цифровых изображений позволяет осуществлять удаленные консультации оцифрованных микропрепаратов.

Лаборатория цитологии (заведующий к.м.н. А.А. Михетько) разрабатывает вопросы цитологической диагностики и скрининга опухолевых заболеваний. Научный руководитель лаборатории проф. В.И. Новик, главный специалист-цитолог Санкт-Петербурга, является членом правления Российской ассоциации клинических цитологов и Международной Академии цитологии. Лаборатория оснащена современным оборудованием для проведения всех видов цитологических исследований, что помогает в изучении, в том числе редких форм опухолей и новообразований у детей.

Электронная база данных цитологических исследований лаборатории цитологии института ведется с 1993 г. В последние годы внимание уделяется жидкостной цитологии, иммуноцитохимии, исследованию материала методом цитоблок (Cellblock), компьютерному анализу микроизображений. Молекулярно-генетические

методики внедряются в практику для определении опухолевых клеток в биологических жидкостях с использованием отечественной технологии «Биочип». Лаборатория обеспечивает экспресс-диагностику больных стационара и амбулаторных подразделений института, является референтным центром цитологии по программам скрининга СЗФО, активно участвует в образовательных программах Института.

Отдел онкоиммунологии возглавляет ведущий научный сотрудник, д.м.н. И.А. Балдуева. Отдел оснащён современным высокотехнологичным оборудованием для проведения принципиально новых фундаментальных и прикладных научных исследований по изучению гемопоэтических, стволовых, опухолевых клеток, клеток иммунной системы вне организма, в оптимизированном и стабильном микроокружении в течение длительных периодов времени без риска их повреждения, а также для изучения иммунобиологических нарушений и иммунокоррекции (в том числе, с применением вакцинотерапии) у онкологических больных. Активно ведутся работы по наиболее прорывным направлениям в онкологии — изучению матрикса опухоли, исследованию поведения стволовых раковых клеток и их генераций в условиях гипоксии, химических, физических и лекарственных воздействий, разрабатываются технологии для клинического использования.

На практике в лаборатории реализуются такие направления как персонализированная медицина, использование персонализированных протоколов лечения рака, разработка лекарств и индивидуальных противоопухолевых вакцин, целевая идентификация и целевая стратификация, фенотипические исследования поведения клеточных сообществ в опухолевом микроокружении и др.

Институт стал одним из основных центров развития противоопухолевой вакцинотерапии в России, в настоящее время уже пролечено более 1000 больных злокачественными новообразованиями. Обоснованы и разработаны оригинальные современные методы вакцинотерапии; изучены влияние на отдельные звенья иммунной системы, а также клиническая эффективность методов вакцинотерапии на основе костномозговых дендритных клеток, немодифицированных опухолевых клеток с иммунологическими адъювантами, геномодифицированных опухолевых клеток; произведена оценка токсичности и клинической эффективности различных методов вакцинотерапии; апробированы показания и противопоказания к проведению различных вариантов вакцинотерапии; определено место современной вакцинотерапии в комплексном лечении больных меланомой кожи, раком почки и саркомами мягких тканей. Установлено, что использование стандартизированных аутологичных вакцин на основе зрелых периферических дендритных клеток в лечебном и адъювантном режиме показало их безопасность (единичные случаи нежелательных явлений 3 ст., отсутствие нежелательных явлений 4 ст.) и клиническую эффективность (медиана времени до прогрессирования – 16,1 мес., 2-летняя выживаемость 65,5%). В лечебном режиме частота объективного ответа составила 6,5%, клинический эффект наблюдался у 41,9% больных. Также в работах коллектива показано, что, несомненно, заслуживает внимания использование вакцины на основе незрелых костномозговых дендритных клеток с фотодинамической терапией - частота объективного ответа зарегистрирована у 6,9% пациентов, стабилизация заболевания у 37,9% больных, получивших два и более цикла терапии.

Отделением опухолей молочной железы руководит заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Ф. Семиглазов. Заведует хирургическим клиническим отделением ведущий научный сотрудник, д.м.н. П.В. Криворотько.

История отделения опухолей молочной железы ведет отсчёт с момента организации Института. За последние 10 лет изменились подходы к лечению рака молочной железы в соответствии с изменяющимся мировым трендом понимания биологии рака молочной железы. К историческим достижениям отделения следует отнести разработку и внедрение в практику расширенной (подмышечно-грудинной) мастэктомии, которая стала общепринятым и оправданным хирургическим вмешательством для 50–60-х годов XX века. Сотрудники отделения первыми в мире начали проспективные рандомизированные клинические испытания II-III фазы неоадъювантной химиотерапии, результаты которых опубликованы в журнале Ann. Oncology (1994) и Cancer (1994). Впервые в мире совместно с онкологическим центром в Мюнхене (проф. W. Eirmann) в 1997-1999 г.г. проведено рандомизированное клиническое испытание неоадъювантной эндокринотерапии (Протокол «летрозол против тамоксифена») и проведено рандомизированное исследование «Прямое сравнение неоадъювантной эндокринотерапии (ингибиторы ароматазы) против неоадъювантной химиотерапии (таксаны + антрациклины) у постменопаузальных женщин с эстроген-рецептор-положительным РМЖ». В исследование было включено 239 больных РМЖ. Результаты доложены в Нью Орлеане на ASCO в 2004 г. (премия Оскар в 2005 г. за «Новое направление в клинической онкологии»). Результаты исследования также доложены в Париже в 2004 г. (Anticancer Congress), опубликованы в журналах Cancer, 2007 (Vol. 110.- p.244-254) и

Hematology and Oncology, 2008 (Vol 1(2) p.241-245.).

Сотрудниками отделения вместе с Национальным онкологическим центром Италии (Michelangelo Foundation, Luca Gianni, L. Bonadonna, Pinuccia Valagussa) проведено и завершено самое крупное в мире исследование неоадъювантной «таргетной» терапии трастузумабом у больных с HER2- положительным РМЖ (воспалительные и местно-распространенные формы). Результаты доложены на ASCO в Чикаго (2008 г.), на 6-й конференции по раку молочной железы в Берлине в 2008 г. (Lancet, 2010; 375(9712):377-384). С 1985 г. отделение сотрудничает с Оксфордским университетом в программах EBCTCG (оценка эффективности лечения рака молочной железы), на базе отделения вновь открыт Реферативный центр ВОЗ и МАИР по изучению методов скрининга рака молочной железы. С 1990 г. отделение является Координирующим центром в Российской Федерации в международной программе Оксфордского университета АТЛАС (адъювантное применение тамоксифена 5 лет против 10 лет), руководитель в Оксфорде – проф. Ричард Пито и Кристина Дэвис, в Российской Федерации – В.Ф. Семиглазов.

Основными направлениями научных исследований отделения являются: изучение патогенеза рака молочной железы, разработка и совершенствование методов органосохраняющего и функционально-щадящего хирургического лечения больных злокачественными новообразованиями, в том числе, реконструктивно-пластических операций. Впервые в клинической онкологии сотрудниками отделения была доказана целесообразность применения персонифицированной предоперационной системной химио- и/или гормонотерапии на основании определения биологических подтипов опухоли, переводящей неоперабельные формы рака в операбельные со значительным улучшением выживаемости и качества жизни онкологических больных.

В настоящее время основное направление в клинике – минимально инвазивное, безопасное и высокоэффективное местное лечение, дополняемое адекватным системным лечением, основанным на биологических особенностях опухоли.

В практику отделения внедрены все наиболее современные виды хирургических пособий при раке молочной железы: биопсия сигнальных лимфоузлов у больных с клинически непораженными лимфоузлами, выполнение радикальных операций с одномоментной или отстроченной реконструкцией молочной железы эндопротезами и собственными тканями, в том числе с использованием кожно-мышечного лоскута на основе широчайшей мышцы спины на торакодорзальных сосудах (TDL – торакодорзальный лоскут) и перфорантного лоскута нижней глубокой надчревной артерии (DIEP — лоскут) с формированием сосудистых анастомозов и применением микрохирургической техники. Более 70% больных получают высокоэффективное комбинированное и комплексное лечение с использованием наиболее современных препаратов. Показатели 5-ти и 10-летней общей выживаемости пациенток в отделении соответствуют лучшим мировым стандартам.

Открытия в области иммуногенотипических особенностей опухолей позволили индивидуализировать схемы предоперационной системной химио- и/или гормонотерапии, использовать минимальноинвазивные вмешательства и этим улучшить отдаленные результаты лечения более 5000 пациентов, что отражают материалы канцер-регистра, созданного сотрудниками отделения. Концепция послеоперационной или адъювантной системной терапии является центральной в выборе лечения на сегодняшний день. Операции с одномоментной или отстроченной реконструкцией молочной железы эндопротезами, собственными тканями с применением трансплантации и микрохирургической техники соответствует лучшим мировым стандартам. За последние 5 лет в отделении опубликовано более 100 научных статей, посвященных проблемам диагностики и персонифицированного лечения рака молочной железы.

Ежегодно, уже традиционно, на базе НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова проходят курсы по реконструктивно-пластической хирургии молочной железы.

Отделение торакальной онкологии было организовано в 1964 году, его возглавляли в разное время видные отечественные онкологи-хирурги член-корр. АМН СССР, проф. А.И. Раков, член-корр. РАМН проф. Р.И. Вагнер, проф. А.С. Барчук. В настоящее время клиникой руководит проф. Е.В. Левченко.

За научным коллективом отделения в разные периоды истории отечественной онкологии общепризнана приоритетная позиция по ранней диагностике и комбинированному лечению рака легкого [Вагнер Р.И., 2008], диагностике и лечению опухолей головы и шеи [Вагнер Р.И., 2005], разработке и внедрению органосохраняющих бронхоангиопластических операций в онкологии (присуждена Государственная премия РСФСР за 1991год и золотая медаль ВДНХ). В 1967 году сотрудники отделения участвовали в создании меланомной группы ВОЗ с координирующим центром в Миланском институте онкологии и более 20 лет на базе отделения функционировал реферативный центр по диагностике и лечению меланом, в рамках которого выполнялись

международные многоцентровые проспективные исследования [Veronesi et al., 1988]. Накопленный опыт по диагностике и лечению больных меланомой кожи был обобщен в 3-х монографиях «Меланома кожи» и атласе [Вагнер Р.И. и соавт.,1995, 1996, Анисимов В.В. и соавт., 1999].

Основными направлениями хирургической деятельности отделения являются лечение злокачественных новообразований легких, трахеи, плевры и пищевода: выполняются все известные виды высокотехнологичных расширенно-комбинированных оперативных вмешательств, включая трахеобронхоангиопластические с резекцией и протезированием верхней полой вены, аорты и её ветвей, аллопротезированием грудной стенки и тел позвонков. Выполняется широкий спектр видеоторакоскопических и видеоассистированных вмешательств. Отделение располагает опытом резекций бифуркации трахеи у 105 больных, у 25 из них – с двухманжетными реконструкциями. В 2-х случаях выполнены уникальные реконструкции карины после резекции бифуркации трахеи и левого главного бронха с протезированием левого главного бронха бронхолегочным сегментом правого главного бронха. Отделение является одним из мировых лидеров и по количеству выполненных бронхопластических резекций — 162 вмешательства, 23 из них с циркулярной резекцией легочной артерии. При этом мировой перечень вариантов бронхопластических реконструкций дополнен 4 уникальными методиками. Проведенный анализ показал, что выполнение бронхопластических вмешательств в сравнении с пневмонэктомиями не увеличивает риск послеоперационных осложнений (20,2% против 39,4%) ($p<0,01$) и послеоперационной летальности (4,8% против 7,0%) при отсутствии различий в наблюдаемой 5-летней выживаемости (44,6% и 46,2%, соответственно). Выполнение данного вида операций позволяет как расширить возможности радикального лечения у больных с ограниченными функциональными резервами, так и улучшить качество жизни у больных без функциональных ограничений.

При раке пищевода на отделении производятся не только все общеизвестные открытые резекции пищевода с пластикой желудочным стеблем и толстой кишкой с внутриплевральным анастомозом или анастомозом на шее, но и операции при раке шейного отдела пищевода. В отделении разработана и внедрена методика эзофагэктомии с транстрахеальным формированием глоточнопищеводного анастомоза, а также выполнено 16 фаринголарингоэзофагэктомий. Отделение является также лидером в стране по количеству (128) выполненных тораколапароскопических резекций при раке грудного отдела пищевода. Институт располагает наибольшим опытом хирургического лечения рака пищевода после индукционной химиолучевой терапии (96), в том числе, не имеющим аналогов в мировой практике опытом – после брахитерапии — у 59 больных. Данный подход с применением индукционной химиолучевой терапии (ХЛТ) с дистантной лучевой терапией (ДЛТ) позволяет увеличить медиану общей выживаемости у больных с III ст. заболевания до 24±4,4 мес., а при использовании с брахитерапией в неоадъювантном режиме – до 28±7,2 мес. ($p<0,05$) против 13 месяцев – без ХЛТ. На отделении разработан и получил широкое признание метод лечения метастатического поражения легких — метастазэктомия с изолированной химиоперфузией легкого. Наш опыт такого инновационного вмешательства составляет более 145 перфузий. Эта методика позволила у данной категории больных IV стадии увеличить 5-летнюю безрецидивную и общую выживаемость до 45% и 59%. При лечении злокачественной мезотелиомы плевры выполняется плеврэктомия с гипертермической химиоперфузией и фотодинамической терапией плевральной полости. Использование данной методики позволило в сравнении с консервативными методами терапии повысить безрецидивную (12 мес. против 7,5 мес.) и общую (18,8 мес. против 10,2 мес.) ($p=0,016$) выживаемость. Данная методика также использована и при лечении злокачественных плевритов. Использование разработанной мультимодальной терапии в лечении вторичных злокачественных новообразований плевры позволило увеличить медиану безрецидивной выживаемости до 11 мес., а медиану общей выживаемости – до 23 мес.

Технология замещения протяженного циркулярного дефекта трахеи оригинальным биоинженерным протезом, а также операция по протезированию 5 шейных позвонков при метастатическом поражении шейных позвонков, разработанные и внедренные в клиническую практику профессором Е.В. Левченко — уникальные методики, имеющие международный приоритет. Кроме того, при изолированном метастатическом поражении тел позвонков на отделении в рутинном порядке выполняются реконструктивные операции по удалению пораженных позвонков с их протезированием при помощи металлоконструкций.

Отделение общей онкологии было организовано в 1964 году по инициативе проф. А.И. Ракова. В разные периоды возглавляли отделение профессора Р.А. Мельников, Ю.В.Петров и В.И.Столяров. В настоящее время отделением руководит проф. Г.И. Гафтон.

Традиционно в отделении разрабатываются и совершенствуются методы диагностики и лечения злокачественных новообразований кожи,

мягких тканей, костей и забрюшинного пространства. Разработаны, внедрены и широко применяются сложные уникальные операции с использованием принципов зональности и футлярности, такие как пахово-подвздошная и подмышечная лимфаденэктомии, различные варианты межлопаточно-грудных, межподвздошно-брюшных резекций и ампутаций, гемикорпорэктомия, комбинированная пластика дефектов, в том числе, при опухолях волосистой части головы с резекцией костей черепа, обширные миомэктомии с резекцией и пластикой магистральных сосудов, резекции суставов и костей с ауто- и гомопластикой, металоостеосинтезом и эндопротезированием, удаление неорганных забрюшинных опухолей. В отделении разработаны и рутинно применяются: эндопротезирование суставов, в т.ч. лучезапястного и локтевого, эндопротезирование таза, межподвздошно-брюшная ампутация. Показал свою эффективность и активно применяется при местно-распространенных формах саркомы мягких тканей и меланомы кожи конечностей метод изолированной гипертермической регионарной химиоперфузии. Опыт применения этой лечебной технологии самый большой в России. Доминирующим подходом при оказании помощи онкологическим больным данного профиля являются органосберегающие и реконструктивно-пластические операции, направленные на повышение качества жизни онкологических больных. Большое внимание уделяется реабилитации больных: разработаны комплексы лечебной физкультуры, приспособления для ортопедической обуви. Созданы и внедрены в практику уникальные протезы и ортезы (внешние приспособления) для больных, перенесших межлопаточно-грудные и межподвздошно-брюшные ампутации и резекции.

Отделение опухолей желудочно-кишечного тракта организовано в 1965 году при активном участии основоположника Ленинградской школы онкоколопроктологии чл.-корр. РАМН, проф. С.А. Холдина. Монография С.А. Холдина «Рак прямой кишки», написанная ещё в 1955 году, на основе глубокого изучения анатомии, физиологии, иннервации, особенностей лимфооттока прямой кишки до сих пор является настольной книгой абдоминального хирурга. Первый руководитель отделения проф. Р.А. Мельников впервые в нашей стране разработал двухбригадный синхронный метод оперирования, позволивший существенно снизить частоту осложнений и уменьшить послеоперационную летальность, выработал показания и обосновал оптимальный объем хирургических вмешательств при семейном полипозе толстой кишки, впервые сформулировал понятие «хирургической профилактики колоректального рака» и обосновал онкологическую адекватность экономных (органосберегающих) операций у больных ранними формами этих опухолей, одним из первых в нашей стране начал применение комбинированных методов лечения больных раком прямой кишки. Материалы данного исследования легли в основу известной монографии «Комбинированное лечение рака желудочно–кишечного тракта» (1983 год). Одними из первых в России в отделении начали применять предоперационную химиолучевую терапию с отложенной (через 8 недель) операцией. Подобная тактика позволяет добиваться клинических регрессов практически во всех случаях, а в 15–20% случаев полного регресса опухоли.

В настоящее время под руководством проф. А.М. Карачуна отделение занимает лидирующие позиции в применении абдоминальных лапароскопических операций и расширенных мультиорганных оперативных вмешательств. За последние пять лет количество ежегодно выполняемых в отделении операций возросло более, чем в три раза, и достигло 850, а количество пролеченных за год больных превысило 1000. Практически рутинными стали обширные хирургические вмешательства на печени и поджелудочной железе, в том числе и реконструктивно-пластические операции, сопровождающиеся резекциями и протезированием магистральных сосудов, крестца, мультиорганные резекции при местнораспространенных опухолях брюшной полости и малого таза.

В отделении создано и активно развивается новое для нашей страны направление – малоинвазивная онкохирургия. Еще 7 лет назад практически не выполнялись лапароскопические вмешательства у профильных для отделения больных. В 2016 году уже 37% пациентов, страдающих раком желудка, 87% пациентов с опухолями прямой кишки и более 90% — ободочной кишки были оперированы лапароскопическим методом. Активно развивается лапароскопическая хирургия у больных с опухолями поджелудочной железы. Подобный подход позволил существенно снизить показатели послеоперационных осложнений и летальности, сократились сроки госпитализации пациентов. Четверо сотрудников отделения прошли длительные стажировки в ведущих клиниках Великобритании, США, Японии и Кореи. Отделение абдоминальной онкологии Института является признанным центром по подготовке специалистов по лапароскопической хирургии в области онкологической патологии органов желудочно-кишечного тракта. В 2016 г. подготовку в отделении прошли более 50 хирургов практически из всех регионов нашей страны.

Профилактика и лечение карциноматоза брюшины при раке желудка и колоректальном раке с использованием методики внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии в сочетании с системным лекарственным лечением, а также навигационная хирургия рака желудка с исследованием «сигнальных» лимфатических узлов у больных «ранним» раком желудка, которым выполняется эндоскопическая диссекция опухоли в подслизистом слое, — важные научно-практические направления работы отделения абдоминальной онкологии в течение последних 5 лет.

Инициировано первое в нашей стране рандомизированное проспективное многоцентровое исследование по изучению результатов расширенных лимфодиссекций при раке ободочной кишки (Study of Oncological Outcomes of D3 Lymph Node Dissection in Colon Cancer (COLD)) /https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03009227/. Сотрудники отделения за период с 2012 года приняли участие более чем в 120 Всероссийских, международных съездах, конференциях, мастер-классах в качестве докладчиков и приглашенных хирургов-экспертов. За последние 2 года были сделаны доклады в Великобритании, Германии, Румынии, Сербии, Франции, Индии. На базе ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» организовано и проведено (с приглашением ведущих мировых специалистов) 6 международных симпозиумов, посвященных различным аспектам хирургического лечения больных колоректальным раком и раком желудка и собиравших от 200 до 600 участников. Крепкие научные контакты связывают клинику с научно-практическими онкологическими центрами практически всех регионов России. За последние 5 лет было опубликовано более 100 научных работ, в том числе, в ведущих зарубежных журналах; приняли участие в подготовке 2 профильных монографий.

Совместно с лабораторией молекулярной онкологии института в отделении изучаются возможности выявления наследственного неполипозного колоректального рака, проводится генетическое консультирование больных и их родственников. Подобная тактика позволяет выявить опухоли толстой кишки на ранних стадиях их развития и выполнить функционально выгодные органосберегающие операции.

Эндоскопическая служба существует в институте с 1968 года. У её истоков стояли К.А. Павлов, Ю.Ф. Стефаненко, Д.П. Волков, В.Г. Черномордиков, А.М. Щербаков. Расширение потребностей поликлиники и клиники института в эндоскопических исследованиях поставило задачу создания эндоскопической службы как самостоятельного структурного подразделения, что и было осуществлено в 1993 году, когда было организовано отделение эндоскопии. Заведующим отделением с момента его организации являлся д.м.н, профессор А.М. Щербаков, который в настоящий момент является его научным руководителем.

Помимо повседневной клинической работы по обследованию амбулаторных и стационарных больных, проводятся научные исследования по разработке новых эндоскопических методик в диагностике и лечении доброкачественных и злокачественных опухолей. Широкое развитие получила лечебная эндоскопия с появлением таких новых эндоскопических технологий, как аргоноплазменная и лазерная коагуляция, фотодинамическая терапия. Основным направлением стала разработка методов комбинированной реканализации пищевода, желудка, пищеводно-желудочных и пищеводно-кишечных анастомозов, трахеи и бронхов при стенозирущих злокачественных опухолях. В результате была предложена уникальная тактика лечения неоперабельных больных раком пищевода в виде последовательного применения внутрипросветной эндоскопической хирургии и сочетанной лучевой терапии (внутрипросветная брахитерапия высокой мощности дозы излучения+дистанционная лучевая терапия), что позволило добиться выраженного местного эффекта в 80% случаев.

В совместной работе с отделением торакальной хирургии были разработаны комбинированные методы выполнения эндотрахеобронхиальных операций в условиях ригидной бронхоскопии при местнораспространенном и метастатическом немелкоклеточном раке легкого с опухолевой обструкцией центральных бронхов и трахеи. Предложенные методы позволяют в 30% случаев добиться полного и в 70% случаев частичного восстановления просвета дыхательных путей с полным или частичным устранением дыхательной недостаточности при значительном улучшении качества жизни пациентов.

В течение последних 5 лет на отделении успешно занимаются оперативной эндоскопией: эндоскопическим лечением раннего рака пищевода, желудка, толстой кишки, эндоскопическим удалением подслизистых образований желудочно-кишечного тракта. На сегодняшний день отделение эндоскопии занимает лидирующие позиции в России по объему внутрипросветного удаления опухолей. Ежегодно сотрудниками отделения выполняется около 100 операций по удалению опухолей ЖКТ методом диссекции в подслизистом слое. Операции выполняет заведующий отделения эндоскопии О.Б. Ткаченко.

На отделении расширены возможности диагностических процедур, внедрены в практику дополнительные уточняющие методики в виде хромоскопии, осмотра слизистой оболочки ор-

ганов в узкоспектральном свете. Активное выявление ранних форм рака сопровождается необходимостью точного стадирования опухоли для определения дальнейшей тактики ведения пациента. Владение сотрудниками отделения сложной методикой эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) позволяет успешно решить эту задачу. Ежедневно на отделении выполняется от 3 до 6 диагностических эндоскопических ультрасонографий пищевода, желудка и 12-перстной и прямой кишки. Визуализируются подслизистые образования, их локализация и характер роста, выполняется стадирование ранних форм рака. Эндоскопическая ультрасонография позволяет диагностировать, вести мониторинг эффективности лечения различных форм рака пищевода, поджелудочной железы, печени и желчных протоков. При помощи ультразвукового эндоскопа с конвексным датчиком выполняется и ряд интервенционных процедур: пункция опухолевых и кистозных образований поджелудочной железы, лимфатических узлов с целью верификации процесса, нейролизис чревного сплетения как паллиативная помощь пациентам с хроническим болевым синдромом.

Накопленный опыт внутрипросветных операций позволил расширить метод для диагностики и лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST), нейроэндокринных опухолей, лейомиом, шванном, липом. Эти опухоли успешно удаляются методом эндоскопической туннельной и полностенной резекции. Опыт отделения института в этих лечебных технологиях наибольший в России.

Для пациентов с декомпенсированными и критическими опухолями пищевода, желудка, толстой кишки, трахеи и бронхов, а также при доброкачественных стриктурах ЖКТ и межкишечных анастомозов и даже при стриктурах «плохого прогноза» успешно выполняются бужирование, баллонная дилатация и стентирование. В отделении эндоскопии института ежегодно проводится около 7000 эндоскопических исследований, из них более 6000 диагностических и около 1000 лечебных процедур.

Отделение онкогинекологии организовано в год создания института. Первым руководителем отделения был приват-доцент И.Н. Никольский, блестящий хирург и организатор, автор главы «Злокачественные опухоли матки и влагалища» в первом издании руководства Н.Н. Петрова «Злокачественные опухоли» (1934). Более 25 лет отделением руководил академик АМН СССР А.И. Серебров, создатель отечественной школы онкологов-гинекологов. Его классические руководства «Рак матки» (1957) и «Оперативная онкогинекология» (1968) воспитывали многие поколения онкологов-гинекологов. В разное время отделением руководили профессора С.С. Роговенко, В.П. Тобилевич, Я.В. Бохман, С.Я. Максимов. Школа онкологов-гинекологов НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова оказала огромное влияние на формирование плеяды единомышленников во всей стране. Здесь трудились профессора Г.П. Лоскутова, И.Д. Нечаева, В.Л. Винокуров, Л.Е. Юркова, А. В. Семеновский. По инициативе И.Д. Нечаевой, в 1965 г. в Институте онкологии было создано единственное в мире специализированное отделение опухолей яичников, на базе которого был организован Международный центр ВОЗ по изучению опухолей яичников. Изданные И.Д. Нечаевой монографии, посвященные опухолям яичников, до сих пор являются востребованными специалистами. Профессор Я.В. Бохман сформулировал представление о патогенетических вариантах рака эндометрия, индивидуализировал лечение этого заболевания, модифицировал расширенные операции при раке эндометрия и раке вульвы, создал «функциональное направление» в терапии предопухолевых и опухолевых заболеваний в онкогинекологии. Он являлся действительным членом Нью-Йоркской Академии наук, экспертом нескольких комитетов ВОЗ.

В настоящее время отделением руководит профессор И.В. Берлев. Основные научные направления отделения: внедрение малоинвазивных технологий в комбинированном и комплексном лечении онкогинекологических больных с целью улучшения непосредственных и отдаленных результатов, разработка эффективных методов лечения распространенного рака яичников, индивидуализация комбинированного лечения больных наследственными формами рака яичников, изучение диагностической информативности хирургического стадирования и определения сигнальных лимфатических узлов у больных раком эндометрия и шейки матки, индивидуализация и разработка новых подходов к лечению местно-распространенного рака шейки матки, внедрение органосохраняющих операций при ранних стадиях рака шейки матки.

Количество лапароскопических операций, выполняемых в отделении, значительно выросло. Если еще 5 лет тому назад они выполнялись в ограниченном числе, то на сегодня их выполнено более 2500. В частности, при раке эндометрия эта методика применяется более чем у 90% больных. Лапароскопия позволяет выполнить лимфаденэктомию радикально и с минимальной кровопотерей. Преимуществом использования лапароскопии при раке эндометрия является минимальная травматизация тканей, снижение частоты интра- и послеоперационных осложнений, быстрая послеоперационная реабилитация больных. Это позволяет расширить возможности

хирургического лечения больных с ожирением и выраженной коморбидностью, минимизировать частоту послеоперационных осложнений, ускорить реабилитацию за счет ранней динамической активности, быстрой нормализации функции кишечника, сократить сроки между этапами комбинированного лечения.

Опыт отделения в выполнении лапароскопической радикальной нервосберегающей гистерэктомии составляет более 150 операций. Эндовидеохирургия в лечении больных локализованным раком шейки матки позволяет существенно улучшить результаты по сравнению с открытыми операциями. Лучшая визуализация при лапароскопической хирургии рака шейки матки позволяет эффективно выполнить диссекцию интрафасциальных пространств и сохранить симпатическую и парасимпатическую иннервацию органов малого таза.

Продолжается поиск новых эффективных методов лечения распространенного рака яичников. Широко применяются комбинированные методы хирургического лечения, позволяющие выполнить циторедуктивные операции в полном обьеме. В Институте разработана и широко применяется методика комбинации циторедуктивных вмешательств и интраоперационной гипертермической химиоперфузии в лечении распространенного и рецидивирующего рака яичников.

Хирургическое стадирование в онкогинекологии позволяет уточнить степень распространения опухоли, определить оптимальный метод лечения рака тела и шейки матки (радикальная трахелэктомия, радикальная гистерэктомия, химиолучевая терапия, экзентерация, комбинированное лечение, паллиативная химиотерапия). По полученным данным следует, что у 15% больных с местно-распространенным раком шейки матки (IB2 – IIIB стадий) после лапароскопического хирургического стадирования была необходимость выполнить рестадирование и индивидуализировать подход к тактике лечения. Впервые в России это исследование было реализовано с помощью методики выявления сигнальных лимфатических узлов (ISG) с красителем индоцианином зеленым с целью индивидуализации планов комбинированного и комплексного лечения. Опыт Института показал, что определение сигнальных лимфатических узлов является инновационным методом в определении объема хирургического лечения и выбора дальнейшей тактики лечения.

Отделение опухолей головы и шеи было организовано в Институте в 2013 году под руководством к.м.н. З.А. Раджабовой. В настоящее время, несмотря на молодость коллектива, в отделении выполняются сложные операции, и проводится современное комплексное лечение больных при новообразованиях головы и шеи.

В перечень операций входит радикальное удаление опухолей челюстно-лицевой области и шеи с одномоментной реконструкцией и восстановлением основных функций: микрохирургическая реконструкция дефектов лица и челюстей комплексом собственных тканей — мягких тканей и костных структур, микронейропластика для восстановления подвижности мимических мышц. Также выполняются сложные современные реконструкции лицевого скелета с использованием аутотканей и аллогенных материалов, композитных биосовместимых материалов, биоинженеринга органов головы и шеи, комбинированные резекции опухолей языка, губ, ротоглотки и полости рта с реконструкцией послеоперационного дефекта перемещенными лоскутами на сосудистой ножке или свободными лоскутами с применением микрохирургической техники.

Удаление опухолей кожи головы сопровождается различными вариантами одномоментной пластики местными тканями, перемещенными кожными лоскутами, свободным кожным лоскутом. Имеются и с успехом применяются собственные наработки лечебных технологий: методика пластики дефекта глотки защищенным торакодорзальным лоскутом, уникальная одномоментная пластика дефекта при ларингофарингоэзофагэктомии в шейном отделе пищевода с формированием трансплантата с микрососудистой пластикой из кишки или большой кривизны желудка. Хорошие результаты показывают варианты пластики комбинированным лоскутом из грудино-ключично-сосцевидной мышцы, пекторальным кожно-мышечным лоскутом, пластика дефекта глотки, полости рта реваскуляризированным лучевым лоскутом с микрососудистым анастомозом.

Хирургическое лечение при опухолевых заболеваниях придаточных пазух носа проводится в соответствии с принципами малоинвазивной хирургии. Органосохраняющая хирургия гортани и верхних отделов трахеи с применением эндоскопических технологий нередко сочетается с пластическим оформлением трахеостомы, микрохирургическим невролизом возвратного гортанного нерва, установкой голосового протеза, ангиопластикой.

Вместе с хирургическими способами лечения в повседневной практике используются методы радиочастотной абляции, фотодинамическая и лазерная терапия, аппликационная и малоинвазивная пункционная криодеструкция с применением нового отечественного оборудования — медицинской криотерапевтической системы (МКС).

Проводятся совместные клинические и научные работы с отделениями торакальной онкологии, радиотерапии, патоморфологии, стоматологии, общей онкологии, лабораториями онкоэндокринологии и молекулярной онкологии.

Сотрудники отделения тесно сотрудничают с научно-клиническими коллективами других учреждений: с онкоофтальмологами института микрохирургии глаза им. акад. С.Н. Федорова при выполнении комбинированных радикальных офтальмологических и ЛОР операций, индивидуального эндопротезирования костных дефектов лицевого скелета после радикальных операций с применением аддиктивных технологий (3D моделирование, 3D печать) и эктопротезирования дефектов лица с использованием аддиктивных технологий, с нейрохирургическим институтом им. А.Л. Поленова в вопросах химиоэмболизации сосудистой сети опухоли перед выполнением обширных операций на голове, Первым Санкт-Петербургским государственным медицинским университетом им. акад. И. П. Павлова и Санкт-Петербургским Государственным университетом по вопросам челюстно-лицевой хирургии.

Отделение онкоурологии впервые было создано в 1957 году на базе больницы им. М.С.Урицкого. Первым руководителем отделения был один из основоположников отечественной онкоурологии, профессор Иосиф Наумович Шапиро. В разное время отделением руководили к.м.н. Л.М. Рабкова, профессор Б.В. Ключарев, а также профессора В.И. Столяров и Г.И.Гафтон с 1979 года, когда отделение было частью отделения общей онкологии института. В 2011 году урологическое отделение вновь было воссоздано в статусе самостоятельного научного и лечебно-диагностического подразделения НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Научное руководство отделением возложено на д.м.н., профессора С.Б. Петрова, заведует отделением к.м.н. А.К. Носов.

Сотрудникам отделения онкоурологии принадлежит приоритет в вопросах разработки метода прямой лимфографии при выявлении метастатического поражения регионарных лимфоузлов, что в дальнейшем нашло свое продолжение в современных исследованиях сигнальных лимфатических узлов; внедрении в клиническую практику пневмоцистотомографии и метода цитологического исследования спиртового смыва из полости пузыря для диагностики рака мочевого пузыря (к.м.н. В.Г. Кузьмин); разработки вопросов дифференцированного подхода к комбинированному и комплексному лечению герминогенных опухолей яичка (с.н.с. Н.А.Берман); метода пункционной биопсии предстательной железы (проф. Ю.Г.Пучков); был сконструирован, изготовлен и внедрен в практику оригинальный инструмент для биопсии предстательной железы (с.н.с. А.В. Воробьев); предложена методика химиоэмболизации артериокапиллярного русла почки при местнораспространенных формах почечноклеточного рака (Г.И. Гафтон, М.Л. Гершанович, А.Г. Веснин, В.А. Филов, к.м.н. А.В. Воробьев). В институте создан экспертный центр лечения герминогенных опухолей яичка под руководством д.м.н. С.А. Проценко и старшего научного сотрудника А.К. Носова.

В течение последних 5 лет отделение активно осваивает малоинвазивные технологии и, прежде всего, лапароскопическую хирургию, что позволило в настоящее время занять лидирующие позиции в использовании малоинвазивного доступа при хирургическом лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, предложены различные варианты интракорпорального формирования отведения мочи, подходы к лечению олигометастатического рака предстательной железы.

Внедрение методов раннего восстановления больных после хирургических вмешательств позволило значительно интенсифицировать работу отделения и вдвое сократить время реабилитации больных.

Начатое 15 лет назад исследование неоадъювантной химиотерапии рака предстательной железы промежуточного и плохого прогноза продемонстрировало улучшение скорректированной выживаемости при длительном сроке наблюдения, что позволило начать более крупное исследование комбинации гормональной и химиотерапии доцетакселом в неоадъювантном режиме у этой же категории больных.

Накопленный опыт малоинвазивной хирургии позволяет проводить большое количество мастер-классов, как во время проведения всероссийских конгрессов и форумов (конгресс российского общества урологов, Уфа, сентябрь 2016 г.; мастер-класс в лапароскопической онкоурологии, Краснодар, декабрь 2016 г.), так и в формате онлайн-мастер-классов. Среди последних — 4-дневный мастер-класс по лапароскопическим цистэктомиям, проведённый в сотрудничестве с Европейской Ассоциацией урологов в рамках ежегодного мероприятия Urology Week с 26 по 30 сентября 2016 года.

На крупнейшем мероприятии года (Конгрессе европейской ассоциации урологов в марте 2017 года в Лондоне) сделан доклад от сотрудников отделения об обобщающем опыте малоинвазивной хирургии в онкоурологии.

Научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, руководимый в настоящее время д.м.н., проф. Т.Ю. Семиглазовой, объединяет четыре клинических отделения и несколько направлений научных ис-

следований. Отдел был организован в 1965 году под руководством профессора М.Л. Гершановича. В рамках отечественных и международных клинических испытаний за годы существования отдела было изучено более 150 различных противоопухолевых препаратов и средств сопроводительной терапии, большинство из которых вошли в практику современной онкологии и гематологии.

Отделение химиотерапии и новых инновационных технологий возглавляет доктор медицинских наук С.А. Проценко. Основные направления научной и клинической деятельности посвящены применению современных режимов лекарственного лечения злокачественных опухолей на основе молекулярно-генетического, морфологического, иммуногистохимического анализов, включая применение биологически-направленной (таргетной) терапии, широкому внедрению в программы лечения высокодозной химиотерапии с трансплантацией костного мозга. В отделении разрабатываются и используются современные принципы профилактики, диагностики и терапии осложнений лекарственной терапии, улучшающие переносимость лечения и качество жизни больных.

Индивидуализация химиотерапевтического лечения основана на анализе результатов иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований, позволяющих идентифицировать особенности опухолей с последующим подбором таргетных препаратов. Клиническая работа отделения тесно связана с деятельностью патологоанатомического отделения и лаборатории молекулярной онкологии.

Отделение краткосрочной химиотерапии позволяет оказывать специализированную помощь значительному числу пациентов в режиме дневного стационара. Руководит работой отделения опытный онколог, к.м.н. Е.В. Ткаченко. В отделении оказывается специализированная противоопухолевая лекарственная и симптоматическая терапия больным со злокачественными новообразованиями различной локализации.

В течение года через отделение проходит более 350 пациентов, которым выполняется около двух тысяч циклов полихимиотерапии. При этом сотрудники отделения ведут девять протоколов международных исследований по оценке эффективности новых химиотерапевтических препаратов.

Современная помощь наиболее тяжелой категории пациентов невозможна без активного внедрения в программы лечения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга.

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией костного мозга как лечебная технология появилась в НИИ онкологии одной из первых в нашей стране в начале 90-х годов. У истоков этого направления стоял профессор Б.В. Афанасьев – основоположник медицинской школы и нового направления в гематологии, связанного с разработкой и внедрением различных видов трансплантации костного мозга как метода клеточной терапии гематологических, онкологических и наследственных заболеваний у детей и взрослых. Однако, эта технология в то время не получила должного достойного развития, и до 2013 года трансплантационная активность клиники Института была минимальной. Ежегодно выполнялось не более 5-7 трансплантаций костного мозга.

Трансплантация костного мозга является эффективным методом лечения ряда гематологических, онкологических, наследственных и аутоиммунных заболеваний. Несмотря на сложность, дороговизну процедуры и потенциальную возможность опасных для жизни осложнений, к настоящему времени трансплантация костного мозга спасает сотни тысяч жизней, и во всем мире ежегодно проводится более 50 000 трансплантаций. В нашей стране лишь несколько специализированных стационаров имеют возможность выполнять все виды трансплантаций костного мозга на самом современном уровне. Между тем, потребность в этих операциях значительно превосходит имеющиеся возможности, только в СЗФО более 500 пациентов (взрослых и детей) ежегодно нуждаются в проведении данного лечения. При этом выполняется лишь половина от требуемого количества операций.

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2013 году под руководством к.м.н. С.М. Алексеева было создано современное специализированное подразделение для проведения операций по трансплантации костного мозга взрослым и детям – отделение онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга. Возглавляет отделение врач-гематолог, к.м.н. И.С. Зюзгин. В течение двух лет была проведена большая организационная работа по подготовке профессионального коллектива гематологов, онкологов, педиатров и специалистов интенсивной терапии, создан блок боксированных асептических палат, оснащенных многоступенчатой системой вентиляции, ламинарами и HEPA-фильтрами, проведено переоснащение вспомогательных подразделений. Инфраструктура Института (современная патоморфология и лучевая диагностика, хирургическая, радиологическая, интенсивная терапия и службы крови) позволяет говорить о том, что уже сейчас создан специализированный центр, способный решать клинические задачи любой сложности в области гематологии и трансплантации костного мозга на самом современном международном уровне, проводить все виды

трансплантаций костного мозга: аутологичные и аллогенные (донорские) родственные, неродственные и гаплоидентичные у взрослых и детей. Количество трансплантаций костного мозга, выполняемое в Институте за последние три года, выросло почти в 20 раз. С 2017 года начата программа по проведению аллогенных (донорских) трансплантаций костного мозга. Это стало возможно благодаря взаимодействию с подразделениями Международного регистра доноров костного мозга. Выполнены первые инициации и успешные поиски доноров для детей. Многие инициативы в развитии трансплантации костного мозга стали возможными благодаря помощи сотрудников лаборатории «Регистр — донор костного мозга» Института детской гематологии, онкологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. На базе отделения планируется создать центр получения гемопоэтических клеток Российского регистра доноров костного мозга.

Отделение является референтным центром по диагностике и лечению злокачественных лимфом, участником международных клинических исследований, инициатором проведения многоцентрового исследования по лечению лимфомы Ходжкина у взрослых пациентов на базе специализированных учреждений СЗФО.

Работа отделения признана международным научным сообществом. В 2016 году отделение получило аккредитацию Европейского общества по трансплантации костного мозга.

Отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, отметившее в прошедшем году свое 50-летие, было организовано проф. Г.А. Федореевым. В настоящее время руководит отделением д.м.н. С.А. Кулева. Практически все лечебно-диагностические технологии в Институте адаптированы к детям, страдающим онкологическими заболеваниями, по оборудованию, оснащению и подготовке специалистов. Эксклюзивная медицинская помощь осуществляется при лимфоме Ходжкина, первичных и рефрактерных формах лейкозов, неходжкинских лимфомах, нейробластомах и опухолях центральной нервной системы, остеогенных саркомах и саркоме Юинга. При метастатическом поражении легких опухолью Вильмса совместно с отделением торакальной хирургии под руководством проф. Е.В. Левченко впервые в мире была осуществлена двойная химиоперфузия (нормотермическая — легкого и гипертермическая — плевральной полости) с применением новых химиопрепаратов, и в клинике накоплен наибольший в Европе опыт этой лечебной технологии. Под руководством проф. Г.И. Гафтона выполняются имплантация суставов и другие сложные операции на опорно-двигательном аппарате у детей при остеосаркоме, а также сложные перфузионные технологии при распространенных опухолях конечностей. На отделении проводится семейная, групповая, индивидуальная психотерапия и психокоррекция сопутствующих нарушений при активном участии специалистов-психотерапевтов. Отделение радиотерапии Института владеет технологиями для проведения современной радиотерапии и радиохирургии детям с онкологической патологией, в т.ч. для проведения стереотаксической радиохирургии при опухолях ЦНС.

С 2017 года, с введением в строй блока боксированных асептических палат начаты все виды трансплантаций костного мозга у детей: аутологичные и аллогенные (донорские) родственные, неродственные и гаплоидентичные. Все виды терапии онкологических заболеваний у детей проводятся на основе молекулярно-генетического, морфологического, иммуногистохимического анализов, включая применение биологически-направленной (таргетной) терапии и программы высокодозной химиотерапии с трансплантацией костного мозга. В виду большого потока детей с онкологическими заболеваниями, которые нуждаются в лечебно-диагностических технологиях нашего учреждения, в 2016 году детское отделение Института было расширено в 1,5 раза.

Успешное развитие всех современных направлений противоопухолевого лечения, обеспечивающего увеличение продолжительности и улучшение качества жизни, невозможно без реабилитации онкологического больного на всех этапах его лечения. Реабилитация онкологических больных получила развитие с середины 70-х годов прошлого века. В Институте был проведен I Всесоюзный симпозиум «Совершенствование методов реабилитации онкологических больных» (1978). Первые результаты научно-исследовательских и практических работ были представлены в первом подобного рода издании «Реабилитация онкологического больного» под редакцией Н.П. Напалкова (1978). В 1988 г. сотрудниками Института была организована — как одна из форм социальной реабилитации — первая в стране Ассоциация социально-психологической поддержки больных РМЖ «Надежда». В 1992 г. работа ассоциации получила международное признание и сертификат члена программы «Reach to Recovery» («Путь к выздоровлению»). Определенным примером взаимодействия различных специалистов, участвующих в социально-психологической реабилитации онкологических больных, продолжает служить Школа пациентов, которая ежемесячно проходит в Институте совместно с «Движением против рака». Перед больными выступают врачи-онкологи, онкопсихологи, юристы и волонтеры, а боль-

ные получают возможность получить исчерпывающие ответы на все вопросы.

Психологическое сопровождение пациентов – это признанный международный стандарт оказания психологической реабилитации, оказываемой психологической службой Института. Полувековой опыт психологических исследований, психологического консультирования и психотерапии онкологических больных в институте позволил построить программы работы с онкологическими больными и возможности их индивидуальной коррекции. Первое отделение реабилитации в Институте было создано в 1981 году. В программу восстановления здоровья и трудоспособности больных входили занятия лечебной гимнастикой, физиотерапией, индивидуальной и групповой психотерапией. Реабилитационный процесс восстановления онкологических больных сегодня – это неотъемлемая часть всех диагностических и лечебных мероприятий, направленных на повышение качества жизни пациента, включающая последовательные этапы с момента постановки диагноза до реабилитации на амбулаторном этапе после специфического, порой очень сложного, лечения и выписки из стационара.

Реабилитационный процесс в онкологической практике характеризуется на современном этапе мультидисциплинарным подходом с участием разных специалистов, но для высокой эффективности этот вид помощи должен, безусловно, становиться все более персонализированным.

Отделение радиотерапии, как единое подразделение, было открыто в феврале 1965 года, хотя лучевая терапия в Институте проводилась практически с его открытия. В далеком 1935 году, через 8 лет после открытия Института уже имелся опыт облучения 3250 женщин, страдающих раком матки, 1120 больных раком молочной железы и 228 больных лимфогранулематозом.

В настоящее время научное руководство отделением осуществляет проф. С.В. Канаев, а заведует отделением д.м.н. С.Н. Новиков. Отделение оснащено современным оборудованием. Это высокоэнергетический ускоритель «Novalis TX», специализированный комплекс для внутритканевой брахитерапии источниками высокой мощности дозы рака предстательной железы фирмы Elekta, КТ-симулятор «Somatom Definition», симулятор «Simulux Evolution», система планирования конформной лучевой терапии радиохирургических и стереотаксических методов облучения «iPlan» «Eclips», «Oncentra External beam», «Oncentra Brachy», «Oncentra Prostate». Субмиллиметровая точность облучения позволяет рассматривать лучевое воздействие как альтернативу хирургическим методам лечения. Это, во многих случаях, позволяет рассматривать лучевое лечение не только как дополнение, но и как альтернативу хирургическим методам лечения. В частности, в отделении активно внедряются и совершенствуются методы радикального лучевого лечения больных раком предстательной железы – методы, которые обеспечивают стойкий контроль над опухолевым процессом у большинства больных раком предстательной железы без серьезных осложнений, характерных для хирургического вмешательства. Новым перспективным направлением в развитии методов лучевой терапии стало внедрение и совершенствование методов радиохирургии первичных и метастатических новообразований головного мозга. Освоение технологии лучевой терапии, синхронизированной с дыханием, так называемое 4D облучение, позволило начать серьезные клинические исследования возможностей стереотаксической лучевой терапии в лечении больных с немелкоклеточным раком легкого, раком поджелудочной железы, пациентов с солитарным метастатическим поражением легких, печени и скелета. Показывают высокую клиническую эффективность программы предоперационной лучевой терапии, включающие дистанционное облучение и внутрипросветную брахитерапию у больных с опухолями желудочно-кишечного тракта. Лучевая терапия по-прежнему остается неотъемлемым компонентом при лечении больных раком молочной железы. Продолжается совершенствование метода интраоперационной оценки сигнальных лимфоузлов при новообразованиях молочной железы, онкогинекологических заболеваниях, злокачественных новообразованиях головы и шеи, раке предстательной железы.

Одним из ключевых направлений научной и исследовательской работы отделения является совершенствование методов комбинированного и комплексного лечения онкогинекологических больных. Продолжатся перспективные исследования по разработке и оптимизации программ предоперационной лучевой терапии, включающей в себя дистанционное облучение и внутрипросветную брахитерапию, у больных раком пищевода и анального канала. Проводится большая работа по совершенствованию методов паллиативной брахитерапии в сочетании с аргоноплазменной коагуляцией у больных раком пищевода, трахеи и крупных бронхов.

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова продолжаются активные исследования, посвященные использованию методов ядерной медицины в онкологии. Активно изучается значение радионуклидных методов диагностики для определения тактики хирургического и лучевого лечения при немелкоклеточном раком легкого, раке предстательной железы, у онкогинекологических больных. Приобретение Институтом совмещенного

эмиссионного и 16-срезового компьютерного томографа «Symbia T16» открыло новые перспективы в применении молекулярной визуализации для ранней диагностики. Использование рентгеновской компьютерной томографии, совмещенной с однофотонной эмиссионной томографией с туморотропными радиофармпрепаратами, позволяет — по опыту обследования более 2000 онкологических больных — определять степень распространенности онкологического процесса при самых различных локализациях злокачественных опухолей.

Ежегодно на отделении радиотерапии получает лечение более 2000 пациентов в качестве самостоятельной или в виде комбинированной терапии. Принципиальной особенностью научно-практической деятельности отделения является неразрывная, тесная кооперация с другими хирургическими и терапевтическими подразделениями Института.

Научное отделение анестезиологии, реаниматологии и алгологии возглавляет профессор В.А. Глущенко, соответствующее клиническое отделение — к.м.н. С.А. Розенгард. Работа коллектива обеспечивает весь комплекс клинической деятельности института. Проблема оптимизации анестезиологического обеспечения и повышения эффективности интенсивной терапии у пациентов онкологического профиля решается поиском путей совершенствования предоперационной подготовки и периоперационного ведения пациентов. Оценка операционно-анестезиологического риска, способов его снижения, особенностей периоперационного ведения больных с высоким риском развития кардиореспираторных нарушений, разработка программ инфузионно-трансфузионной терапии при массивной кровопотере, изучение стрессового ответа в зависимости от вида анестезии, экспериментальные исследования молекулярных изменений в опухолевых клетках при действии анестетиков, изучение механизмов формирования болевого синдрома, послеоперационной тошноты и рвоты — все это позволило повысить безопасность хирургических вмешательств и уменьшить токсические проявления высокодозной химиотерапии, обеспечить церебропротекцию, оптимизировать заместительную терапию пациентов с острым повреждением почек.

Результаты исследований творческого коллектива находят отражение в выступлениях сотрудников отделения на различных научных форумах, съездах, конференциях и заседаниях научно-практического общества анестезиологов-реаниматологов города Санкт-Петербурга. Отделение осуществляет тесное взаимодействие с кафедрой анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова.

Клинико-диагностическое отделение ведет первичный прием пациентов из всех областей России. Больным оказывают консультативную помощь, а также выполняют необходимые обследования перед госпитализацией в клинические отделения института. Специалисты института оказывают диагностические и лечебные услуги в условиях специализированного Медицинского центра, расположенного в центре Санкт-Петербурга, который является обособленным консультативно-диагностическим подразделением. Более ста тысяч пациентов ежегодно обращаются в Институт, из них 11 тысяч получают лечение амбулаторно в виде химиотерапии и небольших оперативных пособий. Специалистам Института предоставляется возможность продолжить наблюдение пациентов после стационарного лечения в амбулаторных условиях для обеспечения преемственности лечения.

Всем больным, обратившимся за помощью амбулаторно, доступен полный спектр диагностических процедур, которым располагает институт, включая консультации ведущих специалистов, выполнение иммуногистохимических, молекулярно-генетических, лучевых и лабораторных исследований.

Имеется возможность выполнять амбулаторно системную химиотерапию под контролем специалистов института и при необходимости — коррекционную терапию осложнений на фоне цитотоксической терапии с применением технологий экстракорпоральной гемокоррекции, лечебного плазмафереза и гемосорбции, локальной гипотермии волосистой части головы с целью профилактики алопеции, а также симптоматическую терапию болевого синдрома.

Малоинвазивные технологии хирургического лечения расширились благодаря совместным научным и техническим разработкам ученых института, ведущих специалистов Санкт-Петербурга и оснащению института современным оборудованием.

Методика изолированной регионарной гипертермической перфузии внедрена в клиническую практику Института в 2004 году. За это время было выполнено 152 процедуры с применением аппарата искусственного кровообращения больным с местно- диссеминированными формами меланомы и саркомы мягких тканей конечностей, более 1000 процедур перфузии брюшной и плевральных полостей при лечении больных с канцероматозом брюшины и плевры, 146 регионарных перфузий легкого у пациентов с множественными метастазами легкого после метастазэктомии. Оригинальные технические раз-

работки для выполнения процедуры защищены патентами.

Фотодинамическая терапия традиционно занимает свою нишу в лечении пациентов с опухолевыми поражениями кожи, при саркомах и меланоме, дополняет расширенные операции в абдоминальной и торакальной хирургии. Первый опыт применения фотодинамической терапии связан с началом клинических испытаний в 2000 году препарата фотодитазин. В настоящее время ФДТ применяется самостоятельно и в качестве компонента комбинированной терапии с целью повышения радикализма хирургического вмешательства. Опыт проводимой в Институте ФДТ к настоящему времени составляет более 2400 процедур. ФДТ в комплексе с дендритными клетками у больных с диссеминированными формами меланомы обеспечивает потенцирование иммунотерапии, приводя к повышению лечебной эффективности.

Криогенные технологии нового формата расширили возможности лечения онкологических заболеваний и потребовали реорганизации инженерной службы, создания специализированного отделения малоинвазивных вмешательств. Стремление к минимизации операционной травмы побудило к разработке новых образцов медицинского оборудования. Удачным примером служит создание учеными Института совместно с петербургскими инженерами Медицинской криотерапевтической системы – уникальной аппаратуры, оснащенной криозондами диаметром 1,5 мм, предназначенными для многоразового применения. Пункционная технология позволяет достигать опухоли на глубине до 20 см и прицельно подвергать их криодеструкции, не повреждая окружающие ткани. Ультразвуковой, температурный и компьютернотомографический контроль над всеми этапами процесса лечения превращает хирургические операции в безопасные процедуры терапевтического уровня. Руководит криогенным направлением специалист международного уровня профессор Г.Г. Прохоров. Первые результаты применения малоинвазивной криогенной технологии позволили получить новые факты о том, что опухоль, подвергнутая низкотемпературной девитализации, сохраняет свои генетические черты. Иммунологические тесты выявляют у пациентов реакцию противодействия опухолевому росту со стороны иммунной системы в ближайшие и отдаленные сроки после локальной криотерапии. Уже на этапе клинических испытаний отечественное оборудование продемонстрировало преимущества перед зарубежными аналогами.

Сложность технологии навигации криозондов, высокие требования к точности и безопасности при попадании в цель, особенности выполнения самой процедуры криогенного охлаждения и последующего сопровождения пациентов пока ограничивают показания к широкому применению метода. Для подготовки специалистов такого уровня в институте совместно с кафедрой онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова организована система профессиональной подготовки онкологов, которая включает проведение научных конференций, показательных операций с трансляцией по закрытым каналам интернет-сети, усовершенствование врачей во время рабочих прикомандирований.

Отделение лучевой диагностики существует в институте с первых дней образования Института. Первым заведующим рентгенодиагностического отделения был С.Г. Коломенский. В разные периоды Института руководили отделением опытные врачи-диагносты: профессора Л.М. Гольдштейн, А.Г. Баранова, С.Ф. Винтергальтер, А.Г. Веснин, И.И. Семенов. В настоящий момент возглавляет отделение д.м.н. А.В. Мищенко.

Под их руководством были разработаны и внедрены в практику алгоритмы лучевой диагностики наиболее значимых онкологических заболеваний с учетом аппаратного оснащения своего времени: желудочно-кишечного тракта, легких, молочной железы, лимфопролиферативных заболеваний, опухолей костей и мягких тканей, опухолей мочеполовой системы. Особое внимание уделялось вопросам диагностики злокачественных опухолей у детей.

В настоящее время отделение лучевой диагностики имеет в своем составе 4 рентгенодиагностических и маммографический кабинеты, оснащенные современными цифровыми аппаратами, кабинет мультиспиральной компьютерной томографии, 2 кабинета магнитно-резонансной томографии, 6 кабинетов ультразвуковой диагностики с современными ультразвуковыми установками экспертного уровня, рентгенооперационную с цифровым аппаратом (С-дуга). Вся аппаратура интегрирована в единую информационную сеть. Автоматизированное синхронное функционирование отлажено по примеру ведущих зарубежных медицинских учреждений.

Практически вся работа отделения лучевой диагностики посвящена комплексной диагностике онкологических заболеваний. Ежегодно выполняется почти 100 000 лучевых исследований.

Малоинвазивные диагностические и лечебные процедуры для биопсии опухолей, локального подведения лечебного воздействия на опухоль или метастазы, неотложных лечебных процедур по дренированию и остановке кровотечения под контролем лучевой диагностической аппаратуры выполняют также специалисты отделения. Ежегодно выполняется более 3000 таких процедур.

Врачи отделения являются высококвалифицированными специалистами: среди них 2 доктора медицинских наук, 5 кандидатов медицинских наук, 11 врачей имеют высшую врачебную категорию. Сотрудники регулярно представляют достижения Института на международных форумах. Ежегодно организуются научно-практические конференции, посвященные вопросам лучевой диагностики онкологических заболеваний. Сотрудники отделения активно участвуют в учебно-педагогической работе. Кроме обучения врачей в ординатуре по рентгенологии и ультразвуковой диагностике, в течение года проводятся краткосрочные курсы (1-3 дневные) по специальным вопросам лучевой диагностики онкологических заболеваний, сертификационные курсы повышения квалификации врачей-рентгенологов и специалистов по УЗИ и рентгенологии.

Отдел организации противораковой борьбы возглавляет профессор В.М. Мерабишвили. С 1947 года Министерством Здравоохранения СССР на Институт было возложено организационно-методическое и научно-консультативное руководство онкологической сетью 14 союзных республик. Сотрудниками института было организовано 29 экспедиций в республики СССР по изучению эпидемиологии рака. Институт совместно с отделом медицинской статистики издавал статистические сборники о заболеваемости и смертности населения СССР и союзных республик от злокачественных новообразований. С 1975 г. Институт проводил обширные исследования по разработке автоматизированных систем онкологической службы. Совместно с ВОЗ-МАИР в 1982 и 1983 гг. было издано 2 выпуска монографии «Cancer incidence in the USSR» — приложение к III тому серии «Рак на пяти континентах». Впервые в России в Санкт-Петербурге под руководством сотрудников Института был создан популяционный (1993) раковый регистр. Популяционный раковый регистр Санкт-Петербурга остается единственным в России, представленным в изданиях МАИР «Рак на пяти континентах» с VI по X том.

В настоящее время отдел включает научную лабораторию онкологической статистики и отдел развития и внешних связей. Сотрудниками лаборатории онкологической статистики и популяционного ракового регистра издано более 60 монографий и книг, опубликовано более 200 научных статей в отечественных и зарубежных журналах. Наиболее значимые монографические издания: «Выживаемость онкологических больных», «Онкологическая статистика, руководство для врачей».

Отдел организации доклинических и клинических исследований, возглавляемый к.м.н. А.Н.Полторацким, курирует работу по проведению исследований и развивает это традиционное направление деятельности Института. Для оптимизации работы по планированию и проведению доклинических исследований организован локальный научный комитет, в состав которого входят руководители всех экспериментальных подразделений, рассматривающие первичное обращение заказчиков и участвующие в формировании плана исследования. Отделение клинических исследований организует проведение I, II, III, IV фаз клинических испытаний новых лекарственных препаратов в соответствии с Российскими законами и международными правилами GCP. Организован и работает независимый локальный этический комитет, специализированный на проведении этических экспертиз исследований в области онкологии и работающий согласно нормативным требованиям и СОП. Доклинические исследования проводятся в собственном модернизированном виварии, специалистами, прошедшими сертификационное обучение в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (GLP) по процедурам определения канцерогенности и другим сложным экспериментам. В компетенцию независимого локального этического комитета входит контроль над всеми деталями работы по клиническим исследованиям препаратов и испытаниям нового оборудования. В настоящее время в Учреждении работает более 15 профессиональных команд исследователей во всех направлениях современной онкологии.

Отдел учебно-методической работы возглавляет кандидат медицинских наук, доцент М.В. Рогачев. Институт обладает лицензией на право ведения образовательной деятельности в системе послевузовского профессионального образования и дополнительного профессионального образования. На циклах повышения квалификации ежегодно проходит обучение более 500 врачей и средних медицинских работников, организуется более 20 выездных циклов обучения в регионы России.

В настоящее время 25 преподавателей обучают более 150 аспирантов, ординаторов и интернов. В аспирантуре проводится обучение по специальностям: «Биохимия», «Лучевая диагностика, лучевая терапия», «Онкология», «Патологическая анатомия», в ординатуре — «Анестезиология-реаниматология», «Детская онкология», «Онкология», «Патологическая анатомия», «Радиология», «Рентгенология», «Ультразвуковая диагностика», «Эндоскопия». Организовано обучение молодых врачей на современном симуляционном оборудовании для отработки практических реанимационных навыков, а также навыков эндовидеохирургических операций на симуляционном оборудовании фирмы “Storz” в

вивариии. Также в виварии создана оснащенная современным операционным оборудованием ветеринарная лаборатория, в которой проводится обучение молодых врачей практическим навыкам сложных операций под руководством непосредственных носителей этих лечебных технологий, работающих в клинике Института, а также доклиническая отработка инновационных этапов операций. Начальные возможности ветлаба — 50 циклов обучающихся в год.

Для кафедр онкологии всех медицинских ВУЗов Санкт-Петербурга Институт является клинической базой для изучения вопросов диагностики и лечения онкологических больных.

Распоряжением Министерства здравоохранения Российской Федерации НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова назначен куратором онкологической службы Северо-Западного региона. Создана ассоциация онкологов СЗФО, состоящая из юридических лиц, организующих онкологическую помощь в регионе, в которую вошли представители всех регионов округа, НИИ онкологии стал организующей площадкой ассоциации. В Калининградской области создан филиал ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» для методической помощи в организации онкологической помощи населению региона. Сотрудники Института имеют возможность обучать онкологов региона своим разработкам, научным и клинико-диагностическим технологиям, заниматься образовательной деятельностью непосредственно в регионе.

Институт онкологии является учредителем самого авторитетного и старейшего онкологического отечественного журнала «Вопросы онкологии». Основатель отечественной онкологии Николай Николаевич Петров создал журнал в 1955 году и с тех пор признанный авторитет журнала поддерживается высоким уровнем публикаций по тематике всех разделов онкологии. Журнал «Успехи геронтологии» выпускается с 1997 года под руководством руководителя лаборатории канцерогенеза и старения, чл.-корр. РАН, профессора В.Н. Анисимова.

Общество онкологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области было организовано Н.Н. Петровым в 1957 году, в состав его правления входят ведущие онкологи города и области, а председателем является член-корреспондент РАН, профессор В.Ф. Семиглазов. Формат работы Общества сегодня задается и ведущими специалистами-онкологами института, города и Ленинградской области.

Ежегодно сотрудниками Института организуется более 30 научных, научно-практических и других мероприятий научно-образовательного предназначения. Наиболее значимым из них является международный Форум онкологов «Белые ночи», в работе которого в 2016 году участвовало около 3000 специалистов из 38 стран мира.

В Институте работает Диссертационный Совет по специальности «Онкология». В 2016 году на 11 заседаниях Совета было защищено 3 докторских и 18 кандидатских диссертаций. В 2017 году в Институте создан Совет молодых ученых института, который объединяет молодых, активных исследователей в возрасте до 35 лет, помогает и повышает их общественную и научную активность.

Институт является членом ряда международных организаций: Международного противоракового союза (UICC), Всемирной организации здравоохранения (WHO), принимает активное участие в международных научных программах в области клинической и экспериментальной онкологии и в деятельности Реферативных центров ВОЗ, Международного агентства по изучению рака (IARC), Международной ассоциации раковых регистров (IACR), Экспертного Совета Программ ООН по окружающей среде (UNEP). Также имеет деловые контакты с международными научно-практическими и общественными организациями: ASCO, ESMO, ESSO, ESTRO, EORTC, MASCC, Reach to Recovery.

Несомненно, что и в дальнейшей работе коллектив Института будет стремиться соответствовать современным высоким требованиям в клинической и научной работе, полностью понимая свои задачи как высококвалифицированного федерального учреждения онкологического профиля.

A.M. Belyaev[1,2]

To the 90th anniversary of founding of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology: the main directions of research and clinical work of the leading oncological institution in Russia

[1]N.N. Petrov Research Institute of Oncology
[2]I.I.Mechnikov North-West State Medical University
St. Petersburg

The N.N. Petrov Research Institute of Oncology, which has turned 90 years old, is the oldest oncological institution in Russia dealing with the etiology and pathogenesis of malignant tumors, developing new methods for the prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of cancer patients. On this path, especially for recent years, the institution achieved undoubted success in clinical and research work, introduced modern technologies, the results of using them enriched clinical practice.

Key words: N.N. Petrov Research Institute of Oncology, modern medical technologies, directions of work

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616-056.7

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

Е.Н. Имянитов[1,2], А.П. Соколенко[1], И.В. Берлев[1,2], Х.Б. Котив[1], Т.В. Городнова[1], П.В. Криворотько[1,2], А.А. Бессонов[1], Л.М. Берштейн[1], А.М. Щербаков[1], А.М. Беляев[1,2], В.Ф. Семиглазов[1,2]

Носительство мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у здоровых женщин и мужчин: ДНК-тестирование, диагностические мероприятия и профилактика рака

[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ,
[2]ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Наследственные дефекты генов BRCA1 и BRCA2 – достоверный фактор риска развития ряда онкологических заболеваний как у женщин, так и у мужчин. В обзоре обобщены рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и других профессиональных сообществ в отношении показаний для проведения BRCA-тестирования, мер по ранней диагностике новообразований, а также профилактических мероприятий, направленных на уменьшение риска развития злокачественных опухолей у носителей патогенных аллелей BRCA1/2. Обсуждаются проблемы адаптации BRCA-диагностики к условиям нашей страны.

Ключевые слова: наследственные мутации, BRCA1/2, профилактика

Введение

Идентификация генов BRCA1 и BRCA2 стала одним из наиболее значимых практических достижений молекулярной онкологии. BRCA1 и BRCA2 являются «классическими» антионкогенами, супрессорная функция которых заключается в поддержании целостности генома и регуляции пролиферации [4, 28, 52, 71]. При инактивации генов BRCA1 и BRCA2 нарушается способность восстановления двунитевых разрывов ДНК – это является ключевым событием в развитии хромосомной нестабильности и определяет высокую степень злокачественности BRCA-ассоциированных опухолей. Наследственные гетерозиготные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 ассоциированы с развитием не только карцином молочной железы (РМЖ) и яичников (РЯ) (табл. 1), но также с повышенным риском некоторых других опухолей. Биаллельные инактивирующих мутации BRCA2 (другое название гена – FANCD1) приводят к возникновению тяжелейшего заболевания – анемии Фанкони (подтип FA-D1), характеризующейся, в частности, развитием различных солидных опухолей и острого миелоидного лейкоза [5, 54]. Спектр инактивирующих мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 отличается огромным разнообразием – к настоящему моменту их перечень составляет более 3500 аллелей [72]. Популяционная частота дефектов в генах BRCA1/2 колеблется в пределах от 1:50 к 1:1000, завися от специфики изучаемой популяции и «глубины» ДНК-тестирования [7, 15, 30, 41, 72].

Таблица 1. Риск развития заболевания у носительниц мутации в генах BRCA1 и BRCA2 [1, 17, 22, 33]

Новообразование	BRCA1 (кумулятивный риск к 70 годам)	BRCA2 (кумулятивный риск к 70 годам)
Рак молочной железы	60-70%	50%
Рак яичника	40-50%	20-25%

Показания к проведению генетического тестирования

BRCA1/2-тестирование практически всегда начинается с онкологических пациенток (или пациентов), у которых подозревается наследственный рак. Здоровые люди обследуются только в том случае, если у их родственников уже обнаружены мутации в упомянутых генах. Исключение из этого правила может быть только в отношении индивидуумов с очень выраженными признаками семейного онкологического анамнеза, которые полностью утратили доступ к биологическому материалу своих заболевших родственников. BRCA-диагностика в отношении детей не практикуется; этот тест принято назначать как минимум по мере достижения девушкой или юношей 18-летнего возраста [1, 2, 49, 51, 52, 54, 55].

Существует несколько шкал определения вероятности обнаружения мутаций в генах

BRCA1/2, основанных на данных о семейном анамнезе, возрасте начала заболевания, морфологическом типе опухоли и т.д. За рубежом часто используются такие алгоритмы как Ontario Family History Assessment Tool, Manchester Scoring System, Referral Screening Tool, Pedigree Assessment Tool, FHS-7 и т.д. В том или ином виде эти алгоритмы учитывают ряд клинических критериев заболевания, ассоциированных с наличием мутации BRCA1/2, причём, в большей степени, эти признаки отработаны именно для РМЖ. Они включают относительно молодой возраст на момент начала заболевания (до 50 лет), наличие первично-множественного рака (билатеральность и/или мультицентричность), присутствие семейного анамнеза в отношении BRCA-ассоциированных опухолей (включая количество подобных случаев в семье и характер заболевания у родственников), трижды-негативный фенотип РМЖ и т.д. [20, 46, 58]. Больным РЯ практикуется назначение ДНК-тестирования вне зависимости от возраста начала заболевания или семейной истории, так как вероятность обнаружения мутации BRCA1/2 даже у случайно подобранных пациенток с этим диагнозом достигает 15% [22, 63]. Следует подчеркнуть, что в отношении основных BRCA-ассоциированных опухолей – РМЖ и РЯ – абсолютно неприемлемо полагаться только на наличие или отсутствие семейного анамнеза. Вероятность клинического проявления дефектов BRCA1/2 несопоставимо ниже у мужчин по сравнению с женщинами, поэтому передача мутаций в данных генах по отцовской линии может происходить без каких-либо фенотипических проявлений [3]. Критерии к проведению BRCA-тестирования в отношении пациентов с менее типичными разновидностями BRCA-ассоциированных раков – опухолей желудка, поджелудочной железы, простаты и т.д. – разработаны несколько менее чётко по сравнению с РМЖ и РЯ.

Для решения вопроса о целесообразности BRCA-диагностики исключительно важно понимать целый ряд очень существенных нюансов.

Во-первых, упомянутые выше достаточно комплексные алгоритмы оценки вероятности обнаружения генетического дефекта отражают сложность и дороговизну процедуры полного тестирования статуса генов BRCA1 и BRCA2, в частности, необходимость секвенирования полной кодирующей последовательности обоих генов, а также выполнения анализа их крупных перестроек. В идеале, при принятии клинического решения о направлении на BRCA-тест следует учитывать не только вероятность найти мутацию, но и клиническую мотивацию для подобного теста. Конечно, если присутствуют явные фенотипические признаки наследственного рака (семейный онкологический анамнез, молодой возраст на момент начала заболевания, наличие первично-множественных опухолей и т.д.), – а в случае получения «положительного» результата BRCA-теста может измениться стратегия лечения опухоли и/или встать вопрос о ДНК-тестировании родственников, – полноценное исследование генов BRCA1/2 представляется крайне важным. Увы, в реальной клинической практике приходится сталкиваться с ситуациями, оправдывающими определённую пассивность в отношении генетического обследования: например, если у пациентки или пациента нет кровных родственников, а все возможности для лечения уже исчерпаны, то польза от выполнения BRCA-теста является весьма условной.

Во-вторых, в контексте BRCA-диагностики следует остановиться на этнических аспектах – обсуждение этой деликатной проблемы в любой многонациональной стране может оказаться весьма затруднительным. Несмотря на комплексность истории Российской империи и Советского Союза, славяне, проживающие в Евразии от Польши до Дальнего Востока, сохранили удивительную генетическую гомогенность. Именно поэтому экспресс-тестирование мутаций в гене BRCA1 у русских, украинцев, белорусов и поляков может ограничиваться всего несколькими простыми ПЦР-тестами, которые покрывают 70-90% всех мутаций в генах BRCA1/2. Подобный же подход правомерен ещё для одной этнической группы – евреев европейского происхождения (Ашкенази). Получается, что критерии включения подобных пациентов в программы BRCA-тестирования могут быть весьма расширенными, так как затраты на экспресс-анализ относительно невелики. Однако, если экспресс-тест не выявил мутацию, то рассмотрение вопроса о целесообразности полного BRCA-тестирования требует крайне взвешенного подхода (см. предыдущие абзацы). Помимо этого, экспресс-тестирование абсолютно нецелесообразно для индивидуумов, которые не являются славянами или евреями, – для них приемлемо обсуждать только вопрос о полном анализе генов BRCA1 и BRCA2.

В-третьих, несмотря на сходство названий и функций, BRCA1 и BRCA2 – разные гены, различающиеся по спектру ассоциированных опухолей. Мутации в гене BRCA1 предрасполагают преимущественно к новообразованиям молочной железы, яичников и желудка. Мутации в гене BRCA2 характеризуются более широким спектром органных поражений – к перечисленным выше опухолям следует добавить рак поджелудочной железы, рак молочной (грудной) железы у мужчин и рак простаты. Соответственно, применительно к нашей стране, если мы рассматриваем целесообразность генетического об-

следования больного, например, раком поджелудочной железы, то даже в случае славянского происхождения пациента экспресс-диагностика повторяющихся мутаций почти наверняка окажется малорезультативной – спектр славянских мутаций включает только аллели гена BRCA1, а тестирование ключевого в этом контексте гена – BRCA2 – требует полного ДНК-анализа.

В-четвёртых, становится все более неприемлемым игнорировать появление новых генов наследственного рака [61, 62]. Например, мутации в гене PALB2 ассоциированы со значительным повышением риска карцином молочной и поджелудочной железы [11]. В России заметный вклад в заболеваемость РМЖ вносят также мутации в генах CHEK2, NBS1 и BLM [13, 16, 31, 59, 60].

Ранняя диагностика рака у здоровых индивидуумов, являющихся носителями мутаций в генах BRCA1 и BRCA2

Наиболее чётко сформулированы рекомендации по ранней диагностике РМЖ. Самообследование молочных желез носительницам мутации рекомендовано начинать с 18-летнего возраста, при этом оптимальный интервал для такой процедуры составляет 6–8 месяцев. С 25 лет [20, 25] или ранее (решается индивидуально в зависимости от возраста самой молодой заболевшей родственницы [6]) каждые 6-12 месяцев проводят клиническое обследование молочных желез, ежегодно – маммографию или магнитно-резонансную томографию (МРТ) [6, 20, 49]. В связи с тем, что у молодых женщин молочные железы характеризуются как “рентгенологически плотные”, эффективность маммографии снижается, поэтому в возрасте от 25 до 29 лет предпочтение отдается ежегодной МРТ [46]; допустимо проведение ультразвукового исследования (УЗИ) молочных желез [65], табл. 2.

Скрининговое обследование для исключения РЯ рекомендовано начинать с 30-35-летнего возраста или на 5-10 лет раньше возраста, в котором РЯ был диагностирован у самой молодой родственницы. Перечень процедур включает гинекологический осмотр, трансвагинальное УЗИ с доплеровским картированием, определение уровня онкомаркера CA-125 [6, 12, 46]. Примечательно, что даже дисциплинированное выполнение всех перечисленных мероприятий не сопровождается достаточной вероятностью своевременного выявления РЯ. Поэтому носительницам мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 предлагается, по мере доступности, участие в экспериментальных скрининговых программах [46].

Мужчинам, у которых обнаружено носительство мутации в генах BRCA1/2, рекомендовано проведение ежегодного клинического обследования молочных желез с 35-летнего возраста. Обсуждается роль ежегодной маммографии. С 40 лет рекомендовано выполнение скринингового обследования предстательной железы [46].

Таблица 2. Рекомендации по проведению скринингового обследования носителей мутаций BRCA1/2 [12, 20, 35, 46, 65]

Процедура	Возраст
Женщины	
Самообследование молочных желез	с 18 лет
Клиническое обследование молочных желез	с 25 лет
Ежегодная МРТ молочных желез	25–70 лет
Ежегодная маммография	с 30–35 до 75 лет
Трансвагинальное УЗИ исследование и Ca-125 каждые 6-12 месяцев	с 30 лет
Мужчины	
Самообследование молочных желез	с 35 лет
Ежегодное клиническое обследование молочных желез	с 35 лет
Маммография	с 40 лет (решается индивидуально)
Ежегодный скрининг рака предстательной железы	с 40 лет
Женщины и мужчины	
Скрининг рака поджелудочной железы и меланомы	Возраст определяется индивидуально на основании семейной истории
Скрининг колоректального рака у носителей мутации BRCA1	с 40 лет

Помимо этого, носительницам и носителям мутации в генах BRCA1/2 предлагается проведение дерматологического и офтальмологического осмотров с целью исключения меланомы, а также скрининг рака поджелудочной железы [46].

Следует прокомментировать, что существующие рекомендации (табл. 2) не учитывают некоторую разницу в спектрах BRCA1- и BRCA2-ассоциированных опухолей. В частности, в то время как причастность мутаций в гене BRCA2 к увеличению риска карцином простаты, поджелудочной железы, молочной железы у мужчин не вызывает никаких сомнений, роль дефектов гена BRCA1 в патогенезе этих заболеваний остаётся менее ясной [14, 57]. Помимо этого, мероприятия по ранней диагностике рака у носителей BRCA-мутаций совершенно игнорируют повышенный риск рака желудка у подобных индивидуумов. Опыт нашей работы, а также некоторые опубликованные исследования указывают на несомненную принадлежность опухолей желудка к спектру BRCA-ассоциированных карцином. Тем не менее, остаётся не в полной мере понятным, какова степень увеличения этого риска и каков оптимальный алгоритм обследования желудка для BRCA-гетерозигот [42].

Химиопрофилактика развития заболевания у носителей мутации

Считается, что применение комбинированных пероральных контрацептивов несколько снижает вероятность развития спорадического и BRCA-ассоциированного РЯ [24, 44]. Так, мета-анализ 18 исследований «случай-контроль» и ретроспективных когортных исследований, включивший в общей сложности 2855 случаев РМЖ и 1503 случая РЯ, ассоциированных с носительством мутаций BRCA1/2, выявил значительное снижение риска развития РЯ у данной категории пациенток (отношение рисков 0.50; 95% доверительный интервал 0.33-0.75) [29]. Современные комбинированные пероральные контрацептивы, по-видимому, не повышают риск развития РМЖ у женщин с мутацией в генах BRCA1/2 [41].

Что касается использования селективных модуляторов рецепторов эстрогенов (selective estrogen receptor modulators, SERM) для профилактики РМЖ у носительниц мутаций BRCA1/2, то в настоящее время убедительные данные получены только в отношении снижения риска развития контралатеральной опухоли при назначении тамоксифена в адъювантном режиме [48]. Результаты клинических испытаний тамоксифена для первичной профилактики карцином молочной железы пока еще носят противоречивый характер. В исследовании Breast Cancer Prevention Trial of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project тамоксифен продемонстрировал эффективность только у носительниц мутаций BRCA2, но не BRCA1 [68]. По данным [64], назначение тамоксифена все-таки позволяет достичь умеренного снижения риска РМЖ (на 13%) у носительниц дефектов BRCA1. Это же исследование подтвердило неплохой эффект профилактического назначения тамоксифена для носительниц мутаций BRCA2 (снижение риска на 27%), что в определенном смысле близко итогам недавней, обобщившей собственные и предыдущие наблюдения, работе (снижение риска развития контрлатерального РМЖ при носительстве мутации гена BRCA1 на 53%, а при носительстве мутаций BRCA2 – на 61%) [70]. Эти результаты, во-первых, достаточно хорошо согласуются с данными о биологических особенностях BRCA2-ассоциированных карцином, как правило, принадлежащих к люминальному (эстрогенрецептор-позитивному) типу. Во-вторых, что не менее существенно, только что приведенная информация имеет непосредственное отношение к более общей проблеме гормонального обеспечения генетической предрасположенности к злокачественным новообразованиям и мерах по воспрепятствованию ему. Ограничиваясь лишь краткой нотацией и минимумом литературы [9, 10, 27, 32, 43, 53, 69, 70], здесь, прежде всего, следует напомнить о том, что, как показано достаточно давно, нормальный BRCA1 (BRCA1-wt) (в отличие, по большинству данных, от BRCA2) подавляет транскрипционную активность эстрогенных рецепторов-альфа, в то время как мутантный BRCA1 (BRCA1-mut) не имеет подобных функций и, соответственно, не может контролировать активацию значительного числа эстроген-зависимых генов. При этом возникают определенные противоречия между подобными заключениями и присущей значительной части случаев РМЖ у носительниц BRCA1-mut наклонности к эстрогенрецептор-негативности, равно как и к принадлежности к группе трижды-негативных новообразований с явно выраженным базально-клеточным компонентом. Тем не менее, некоторые авторы, обсуждая происхождение новообразований молочной железы у носительниц мутаций BRCA1, отмечают роль не базальных, а люминальных предшественников, в то время как другие исследователи, занимавшиеся изучением эстрогенрецептор-позитивных BRCA1-ассоциированных опухолей молочной железы, указывают на более пожилой возраст пациенток и на специфику морфо- и иммунофенотипа таких карцином, число которых доходит до трети от всего массива случаев.

Кроме того, у носительниц мутаций гена BRCA1 отмечены повышенная экскреция ряда эстрогенных фракций с мочой (отчасти связанная с более молодым возрастом больных), более высокий уровень эстрадиола и прогестерона в крови, бОльшая плотность костной ткани, высокая экспрессия ароматазы и эстроген-4-гидроксилазы (катализатора образования метаболитов эстрогенов с генотоксическим действием) в ткани РМЖ, а также корреляция между содержанием мРНК BRCA1 в опухолевой ткани и чувствительностью к ингибиторам ароматазы. Наряду с усиленным выведением эстрона и эстрадиола, у больных РМЖ – носительниц BRCA1-mut выявлена тенденция к повышенной экскреции 16а-гидроксиэстрона и 2-гидроксиэстрона, а повреждение ДНК, опосредованное эстрогенными метаболитами, усиливается при инактивации BRCA1-wt. Хотя носительницам BRCA1/2-mut, как правило, не свойственны избыточная масса тела, инсулинорезистентность и гипергликемия, в опухолях молочной железы у этих женщин имеется избыточная экспрессия мРНК инсулиноподобного фактора роста-1. С другой стороны, активно обсуждаются особенности состояния овариального резерва у таких больных (что оценивается, в частности, по уровню в крови пептидов – антимюллерова гормона и ингибина В), а отмечаемый

протективный эффект длительного вскармливания потомства при носительстве как мутаций BRCA1, так и BRCA2 (табл. 3), ставит вопрос о возможной «неординарной» роли пролактина в BRCA-ассоциированном канцерогенезе.

Помимо особенностей генетического фона, риск развития злокачественного новообразования могут модифицировать и некоторые другие характеристики, сопряжённые с медицинским анамнезом и репродуктивным статусом. В табл. 3 представлены основные факторы такого рода, оказывающие влияние на вероятность развития карцином молочной железы и яичников у носительниц мутаций в генах BRCA1 и BRCA2.

Таким образом, проблему химиопрофилактики BRCA1/2-ассоциированных карцином (даже при наличии сведений, приводимых в следующем разделе, посвященном, в частности, профилактической сальпингоовариоэктомии) нет оснований – при всей значимости этого — сводить лишь к ограничению эстрогенного сигнала, что является стимулом к расширению списка используемых в данном отношении подходов.

Таблица 3. Факторы – модификаторы риска развития заболевания у носителей мутаций BRCA1/2 [20, 49]

Фактор риска	Носительницы мутации в гене BRCA1	Носительницы мутации в гене BRCA2
Менархе в возрасте < 11 лет	Повышает риск РМЖ, не влияет на риск РЯ	Повышает риск РМЖ, не влияет на риск РЯ
Первые роды в возрасте < 30 лет	Снижает риск РМЖ, не влияет на риск РЯ	Повышает риск РМЖ, не влияет на риск РЯ
Наличие родов в анамнезе (для РМЖ)	Снижает риск	Снижает риск
Наличие родов в анамнезе (для РЯ)	Снижает риск	Вероятно, повышает риск
Использование комбинированных пероральных контрацептивов	Снижает риск	Снижает риск
Кормление грудью > 12 месяцев и РМЖ	Протективный эффект	Протективный эффект
Кормление грудью > 12 месяцев и РЯ	Не обладает протективным эффектом	Не обладает протективным эффектом
Лучевая нагрузка при проведении маммографии и риск РМЖ	Не повышает риск	Не повышает риск

Профилактические операции

Наиболее острым аспектом проблемы наследственного рака молочной железы и яичника является вопрос о допустимости и целесообразности профилактических операций. Следует подчеркнуть, что даже самые скрупулёзные мероприятия по ранней диагностике РМЖ и РЯ не дают ни гарантии выявления опухоли на ранней стадии, ни, тем более, гарантии предотвращения летального исхода от этих заболеваний. Именно поэтому профилактические операции на молочной железе и яичниках входят в рекомендации ведущих онкологических профессиональных сообществ (ESMO, ASCO, NCCN) и широко практикуются в развитых странах мира. Выполнение профилактических операций действительно приводит к значительному снижению риска развития злокачественных новообразований [20].

Здоровым носительницам мутаций в генах BRCA1/2 рекомендуется профилактическая билатеральная мастэктомия, предусматривающая максимально полное удаление ткани-мишени и установку подкожного импланта [20, 35, 49]. Оптимальным периодом для проведения данного хирургического вмешательства считается возраст 35-40 лет; однако, срок операции может быть скорректирован с учетом возраста самой молодой заболевшей родственницы [17–19, 39]. Рутинная биопсия сигнальных лимфатических узлов в ходе упомянутых хирургических вмешательств не рекомендуется [20].

Тем женщинам, которые уже заболели РМЖ, рекомендовано выполнение контралатеральной профилактической мастэктомии [20, 26, 35, 37]. В среднем, временной интервал между первым и вторым РМЖ составляет около 5 лет, а степень риска развития контралатерального РМЖ определяется как примерно 30% в течение 10 лет, или около 3% в год [38–40]. Контралатеральная мастэктомия снижает риск смерти от карцином молочной железы почти в два раза [39].

При выполнении профилактической сальпингоовариоэктомии потенциально преследуются две цели. Во-первых, из организма женщины удаляется орган, в котором крайне велика вероятность возникновения рака – именно это является основной целью подобных операций. Во-вторых, удаление яичников, особенно до наступления менопаузы, приводит к снижению концентрации половых гормонов – именно этим эффектом принято объяснять уменьшение риска не только РЯ, но и РМЖ после подобной манипуляции. В ходе проспективных наблюдений установлено, что если сальпингоовариоэктомия выполнена в возрасте до 40 лет, то риск РМЖ у носительниц мутации BRCA1 снижается на 56%, а у носительниц мутации BRCA2 – на 46%, причём протективный эффект сохраняется на протяжении 15 лет после этой процедуры [19].

Разумеется, оптимальный возрастной интервал для выполнения хирургических вмешательств обсуждается индивидуально с каждой носительницей. Установлено, что риск развития РЯ при наличии мутации BRCA1 значимо возрастает в конце 3-го или начале 4-го десятилетия жизни, а среди носительниц мутации в гене BRCA2 – приблизительно на 10 лет позже. Носительницам мутаций BRCA1 рекомендует-

ся профилактическая сальпингоовариоэктомия после осуществления репродуктивного плана, оптимально в 35 лет [20, 25, 66]. При наличии мутации в гене BRCA2 выполнение профилактической сальпингоовариоэктомии возможно на 5-10 лет позже [66]. Во время профилактической билатеральной сальпингоовариоэктомии рекомендовано проводить смывы с брюшины в связи с риском персистенции оккультного рака. Краткосрочная заместительная менопаузальная гормонотерапия после хирургических вмешательств не приводит к повышению риска развития РМЖ у носительниц мутаций [51, 66]. В целом, билатеральная профилактическая сальпингоовариэктомия приводит к снижению на 70-90% риска смерти от РЯ и на 37-56% — от карцином молочной железы [11, 18, 19, 33, 50, 66].

Проводилось несколько исследований по оценке риска развития РЯ после лигировании маточных труб. Протективное воздействие этой манипуляции продемонстрировано достаточно достоверно, хотя причины подобного эффекта остаются невыясненными [9, 45]. По данным ряда исследований, лигирование маточных труб по своему защитному эффекту в отношении риска РЯ сопоставимо с применением комбинированных пероральных контрацептивов [8, 36, 45, 56].

У носительниц мутаций BRCA1/2 достоверно выше риск развития серозных карцином эндометрия, в то время как частота других гистологических разновидностей этого рака находится на популяционном уровне. Это обстоятельство может оказать влияние на дальнейшую разработку идеологии профилактических операций [55].

Следует упомянуть, что в медицинской литературе описаны единичные случаи развития РМЖ, РЯ и первичного перитонеального рака после профилактических операций – это связано с технической невозможностью полного удаления тканей-мишеней [49, 66].

В нашей стране проблема профилактических операций обсуждается значительно меньше, чем за рубежом. По крайней мере, отчасти, это связано с недостатком документов, регламентирующих подобные вмешательства. Следует прокомментировать, что отечественная медицина, в целом, допускает выполнение профилактических оперативных вмешательств: например, случайно обнаруженные камни в желчном пузыре, будучи выявленными в ходе профилактического ультразвукового исследования, могут послужить основанием для операции даже при отсутствии в анамнезе эпизодов обтурации желчевыводящих путей. Оперативные вмешательства по изменению формы молочных желез широко практикуются клиниками косметической хирургии – разумеется, подобные мероприятия нельзя приравнивать к профилактическим мастэктомиям, но, в целом, они демонстрируют определённую толерантность медицинского сообщества и широкой общественности к операциям на условно здоровых органах. Тональность обсуждения проблемы профилактических операций значительно изменилась после известного поступка американской киноактрисы Анжелины Джоли, которая не только публично объявила о присутствии в своём генотипе мутированного гена BRCA1, но и придала широкой огласке своё решение подвергнуться и мастэктомии, и овариэктомии.

Заключение

Основная цель выявления наследственных опухолевых синдромов – идентификация мутаций у здоровых родственников пациента, а также организация комплекса мероприятий, направленных на предупреждение развития онкологического заболевания. Важной клинической проблемой является расчет индивидуальных рисков развития заболевания в зависимости от возраста. По-видимому, решающую роль в модификации пенетрантности мутаций играют не только факторы внешней среды, но также особенности генетического и, возможно, гормонального фона индивидуума. Носители мутаций в генах BRCA1/2 требуют индивидуального подхода к скринингу и выбору метода профилактики, которые зависят от уровня риска заболевания, прогнозируемого по результатам медико-генетического консультирования.

Работа поддержана грантом РНФ 14-25-00111

ЛИТЕРАТУРА

1. Имянитов Е.Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11. – № 2 – С. 102-109.
2. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11. – № 4. – С. 258-266.
3. Имянитов Е.Н. Клинические характеристики наследственных опухолей // Практическая онкология. – 2014. – Т. 15. – № 3. – С. 101-106.
4. Имянитов Е.Н. Особенности лекарственной чувствительности наследственных опухолей // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62 (2). – С. 221-226.
5. Alter B.P. Fanconi anemia and the development of leukemia // Best Practice and Research: Clinical Haematology. – 2014. – Т. 27. – № 3-4. – P. 214-221.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome // Obstetrics and gynecology. – 2009. – Vol. 113. – № 4. – P. 957-966.
7. Antoniou A., Pharoah P., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or

BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies // American journal of human genetics. – 2003. – Vol. 72. – № 5. – P. 1117-1130.
8. Antoniou A., Rookus M., Andrieu N. et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the International BRCA1/2 carrier cohort study // Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. – 2009. – Vol. 18. – № 2. – P. 601-610.
9. Berstein L.M. Endocrinology of the wild and mutant BRCA1 gene and types of hormonal carcinogenesis // Future Oncol. – 2008. – Vol.4(1). — P.23-39.
10. Berstein LM, Koskela A, Boyarkina MP, Adlercreutz H. Excretion of estrogens, catecholestrogens and phytoestrogens in carriers of BRCA1 gene mutations: effects of metformin // Neoplasma.– 2010. – Vol. 57(4). – P. 333-338.
11. Bogdanova N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G. et al. PALB2 mutations in German and Russian patients with bilateral breast cancer // Breast Cancer Research and Treatment. – 2011. – Vol. 126. – № 2. – P. 545-550.
12. Bosse K., Rhiem K., Wappenschmidt B. et al. Screening for ovarian cancer by transvaginal ultrasound and serum CA125 measurement in women with a familial predisposition: a prospective cohort study // Gynecologic oncology. – 2006. – Vol. 103. – № 3. – P. 1077-1082.
13. Buslov K.G., Iyevleva A.G., Chekmariova E.V. et al. NBS1 657del5 mutation may contribute only to a limited fraction of breast cancer cases in Russia // International Journal of Cancer. – 2005. – Vol. 114. – № 4. – P. 585-589.
14. Carnevale J., Ashworth A. Assessing the Significance of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Pancreatic Cancer // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2015. – Vol. 33 – № 28. – P. 3080-3081.
15. Çelik A., Erkul M., Gunduz C. Relationship of Breast Cancer with Ovarian Cancer // InTech. – 2015. – DOI: 10.5772/59682.
16. Chekmariova E.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G. et al. CHEK2 1100delC mutation is frequent among Russian breast cancer patients // Breast Cancer Research and Treatment. – 2006. – Vol. 100. – № 1. – P. 99-102.
17. Domchek S.M, Neuhausen T.M., Wagner S.L. et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study // The Lancet Oncology. – 2006. – Vol. 7. – № 3. – P. 223-229.
18. Domchek S.M, Friebel T.M., Singer C.F. et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality // JAMA. – 2010. – № 9 (304). – P. 967-975.
19. Eisen A., Singer T.M., Evans C.F. et al. Breast Cancer Risk Following Bilateral Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: An International Case-Control Study // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 7491-7496.
20. European Society for Medical Oncology BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Recommendations – 2015.
21. Finch A.P.M., Lubinski J. M., Singer P. et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 32. – № 15. – C. 1547-1553.
22. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O. et al. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA mutation // Cancer Letters. – 2015. – Vol. 369. – № 2. – P. 363-367.
23. Greene M.H., Mai P.L., Schwartz P.E. Does bilateral salpingectomy with ovarian retention warrant consideration as a temporary bridge to risk-reducing bilateral oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers? // American journal of obstetrics and gynecology. – 2011. – Vol. 204. – № 1. – P. 19.e1-6.
24. Grenader T., Lifchitz T., Shavit M. et al. BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations and oral contraceptives: to use or not to use // Breast (Edinburgh, Scotland). – 2005. – Vol. 14. – № 4. – P. 264-268.
25. Guidelines National Coalition for Health Professional Education in Genetics HBOC Cancer Risk & Screening 2013.
26. Heemskerk-Gerritsen B.A.M. Rookus, Aalfs M.A., Ausems C.M. et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis // International journal of cancer. – 2015. – Vol. 136. – № 3. – P. 668-677.
27. Hudelist G., Wagner T., Rosner M. et al. Intratumoral IGF-I protein expression is selectively upregulated in breast cancer patients with BRCA1/2 mutations // Endocrin. Relat. Cancer. – 2007. – Vol. 14. – P. 1053-1062.
28. Imyanitov E.N., Moiseyenko V.M. Drug therapy for hereditary cancers // Hereditary cancer in clinical practice. – 2011. – Vol.9. – № 1. – P. 5.
29. Iodice S., Barile M., Rotmensz N. et al., Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis // European Journal of Cancer. – 2010. – Vol. 46. – № 12. – P. 2275-2284.
30. Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K. et al. Non-founder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients // Cancer Lett. – 2010. – № 2. – P. 258-263.
31. Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers // Hered Cancer Clin Pract. – 2016. — Vol. 14. — № 1. — P. 17.
32. Kaplan J.S., Schnitt S.J., Collins L.C. et al. Pathologic features and immunophenotype of estrogen receptor-positive breast cancers in BRCA1 mutation carriers // Am J Surg Pathol. – 2012. – Vol. 36(10). – P.1483-1488.
33. Kauff N.D., Domchek S.M., Friebel T.M. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2008. – Vol. 26. – № 8. – P. 1331-1337.
34. King T.A., Brogi L.W., Yee E. et al. Heterogenic loss of the wild-type BRCA allele in human breast tumorigenesis // Annals of surgical oncology. – 2007. – Vol. 14. – № 9. – P. 2510-2518.
35. Llort G., Chirivella I., Morales R. et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer // Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. – 2015. – Vol. 17. – № 12. – P. 956-961.
36. McGuire V., Felberg A., Mills M. et al. Relation of Contraceptive and Reproductive History to Ovarian Cancer Risk in Carriers and Noncarriers of BRCA1 Gene Mutations // American Journal of Epidemiology. – 2004. – Vol. 160. – № 7. – P. 613-618.

37. Metcalfe K., Gershman S., Ghadirian P. et al. Contralateral Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers // J Clin Oncol. – 2004 – Vol. 22. – P. 2328-2335.
38. Metcalfe K., Gershman S., Lynch H.T. et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // British journal of cancer. – 2011. – Vol. 104. – № 9. – P. 1384-1392.
39. Metcalfe K., Gershman S., Ghadirian P. et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis // BMJ (Clinical research ed.). – 2014. – Vol. 348. – P. 226.
40. Metcalfe K., Kim-Sing C., Ghadirian P. et al. Health care provider recommendations for reducing cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation // Clinical Genetics. – 2014. – Vol. 85. – № 1. – P. 21-30.
41. Milne R.L., Knight J. A., John E. M. et al. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations // Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. – 2005. – Vol. 14. – № 2. – C. 350-356.
42. Moiseyenko V.M., Volkov N.M., Suspistin E.N. et al. Evidence for predictive role of BRCA1 and bTUBIII in gastric cancer // Medical oncology (Northwood, London, England). – 2013. – Vol. 30. – № 2. – P. 545.
43. Molyneux G., Geyer F.C., Magnay F.A. et al. BRCA1 basal-like breast cancers originate from luminal epithelial progenitors and not from basal stem cells // Cell Stem Cell – 2010. – Vol. 7(3). – P. 403–417.
44. Moorman P.G., Havrilesky L.J., Gierisch J.M. et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2013. – Vol. 31. – № 33. – P. 4188-4198.
45. Narod S.A., Sun P., Gadirian P. et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study // Lancet (London, England). – 2001. – Vol. 357. – № 9267. – P. 1467-1470.
46. National Comprehensive Cancer Network NCCN guidelines for detection, prevention, & risk reduction: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian 2015.
47. O'Donovan P.J., Livingston D.M. BRCA1 and BRCA2: breast/ovarian cancer susceptibility gene products and participants in DNA double-strand break repair // Carcinogenesis. – 2010. – Vol. 31. – № 6. – P. 961-967.
48. 48. Phillips K.A., Milne R.L., Rookus M.A. et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2013. – Vol. 31. – № 25. – P. 3091-3099.
49. 49. Pruthi S., Gostout B.S., Lindor N.M. Identification and Management of Women With BRCA Mutations or Hereditary Predisposition for Breast and Ovarian Cancer // Mayo Clinic proceedings. – 2010. – Vol. 85. – № 12. – P. 1111-1120.
50. Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L. et al. Prophylactic Oophorectomy in Carriers of BRCA1 or BRCA2 Mutations // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 21. – P. 1616-1622.
51. Rebbeck T.R., Friebel T., Wagner T.R. et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2005. – Vol. 23. – № 31. – P. 7804–7810.
52. Roy R., Chun J., Powell S.N. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection // Nature reviews. Cancer. – 2012. – Vol. 12. – № 1. – P. 68–78.
53. Savage KI, Matchett KB, Barros EM et al. BRCA1 deficiency exacerbates estrogen-induced DNA damage and genomic instability // Cancer Res. – 2014. –Vol. 74(10). – P. 2773–2784.
54. Sawyer S.L., Tian L., Kähkönen M. et al., Biallelic mutations in BRCA1 cause a new Fanconi anemia subtype // Cancer discovery. – 2015. – Vol. 5. – № 2. – P. 135-142.
55. Shu C.A., Pike M.C., Jotwani A.R. et al. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations // JAMA Oncology. – 2016. – Vol. 346. – № 21. – P. 1609-1615.
56. Sieh W., Salvador S., McGuire V. et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies // International journal of epidemiology. – 2013. – Vol. 42. – № 2. – P. 579-589.
57. Silvestri V., Barrowdale D., Mulligan A.M. et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 // Breast cancer research : BCR. – 2016. – Vol. 18. – № 1. – P. 15.
58. Siu A.L. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement Screening for Breast Cancer // Annals of Internal Medicine. – 2016. – Vol. 164. – № 4. – P. 279-296.
59. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Preobrazhenskaya E.V. et al. High prevalence and breast cancer predisposing role of the BLM c.1642 C>T (Q548X) mutation in Russia // Int J Cancer. – 2012. – Vol. 130. – № 12. – P. 2867-2873.
60. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Preobrazhenskaya E.V. et al. Double heterozygotes among breast cancer patients analyzed for BRCA1, CHEK2, ATM, NBN/NBS1, and BLM germ-line mutations // Breast Cancer Research and Treatment. – 2014. – Vol. 145. – № 2. – P. 553-562.
61. Sokolenko A.P., Preobrazhenskaya E.V., Aleksakhina S.N. et al. Candidate gene analysis of BRCA1/2 mutation-negative high-risk Russian breast cancer patients // Cancer letters. – 2015. – Vol. 359. – № 2. – P. 259-261.
62. Sokolenko A.P., Frishman D., Imyanitov E.N. et al. Identification of novel hereditary cancer genes by whole exome sequencing // Cancer Letters. – 2015. – Vol. 369. – № 2. – P. 274-288.
63. Suspitsin E.N., Sherina N.Y., Ponomariova D.N. et al. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients // Hereditary Cancer in Clinical Practice. – 2009. – Vol. 7. – № 1. – P. 5.
64. Tyrer J., Duffy S.W., Cuzick J. A. breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors // Statistics in medicine. – 2004. – Vol. 23. – № 7. – P. 1111-1130.
65. U.S. Preventive Services Task Force Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // Annals of internal medicine. – 2009. – Vol. 151. – № 10. – P. 716-726.
66. Van der Velde N.M., Mourits N.M., Marian J. E. et al. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 muta-

tion carriers? // Int. J. Cancer. – 2009. – Vol. 124. – № 4. – P. 919-923.
67. Walker J.L., Powell C.B., Chen L. et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer // Cancer. – 2015. – Vol. 121. – № 13. – P. 2108-2120.
68. Welcsh P.L., King M.C. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer // Human molecular genetics. – 2001. – Vol. 10. – № 7. – P. 705-713.
69. Xu J., Fan S., Rosen E.M. Regulation of the estrogen-inducible gene expression profile by the breast cancer susceptibility gene BRCA1 // Endocrinology. – 2005. – Vol. 146(4). – P. 2031-2047.
70. Xu L, Zhao Y, Chen Z et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: a meta-analysis // Breast Cancer. – 2015. – Vol. 22(4). – P. 327-334.
71. Yoshida K., Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage // Cancer science. – 2004. – Vol. 95. – № 11. – P. 866-871.
72. NHGRI: Breast Cancer Information Core [Электронный ресурс]. URL: https://research.nhgri.nih.gov/bic/.

Поступила в редакцию 16.01.2017 г.

E.N. Imyanitov[1,2], A.P. Sokolenko[1], I.V. Berlev[1,2], Kh.B. Kotiv[1], T.V. Gorodnova[1], P.V. Krivorotko[1,2], A.A. Bessonov[1], L.M. Berstein[1], A.M. Belyaev[1,2], V.F. Semiglazov[1,2]

Presence of BRCA1 and BRCA2 in healthy women and men: DNA testing, diagnostic activities and cancer prevention

[1]N.N. Petrov Institute of Oncology
[2]I.I. Mechnikov North-West State Medical University
St. Petersburg

BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations are associated in increased cancer risk both in women and in men. This article summarizes clinical recommendation of European Society for Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and other professional societies regarding inclusion criteria for BRCA-testing, diagnostic activities aimed to detect early cancers in BRCA1/2 mutation carriers as well as approaches to prevention of BRCA-driven cancers. The adjustment of existing clinical recommendations to health care realities in Russian Federation is discussed

Key words: hereditary mutations, BRCA1/2, prevention

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616-006.04
Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

Р.И. Юрин[1], В.А. Глущенко[1], Е.А. Михнин[1,2], Е.В. Левченко[1,2]

Маркеры операционного стресса при сравнении торакоскопических и торакотомических резекций при раке легкого

[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ,
[2]ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Коррекция стрессового ответа, в том числе, в области онкологии, является важнейшей задачей, поскольку оказывает существенное влияние на исход хирургического лечения. Решению данной проблемы могут способствовать современное оснащение операционных, снижение травматичности и инвазивности вмешательств, оптимизация преоперационной подготовки пациента, новые методы анестезии, обезболивания и ведения больного в послеоперационном периоде.

С другой стороны, подход, ориентированный только на снижение травматичности оперативного вмешательства не может быть основным в концепции хирургии злокачественных новообразований.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, анестезиологическое пособие, стресс

Эпидемиология и актуальность

Рак легкого характеризуется самой высокой заболеваемостью в Центральной и Восточной Европе (53,5 на 100 тысяч), Восточной Азии. Наибольшая заболеваемость среди женщин приходится на Северную Америку (33,8) и Северную Европу. В России заболеваемость раком трахеи, бронхов и легкого в 2015 году составила 41,22 на 100 тысяч населения. Рак трахеи, бронхов и легкого занимает в структуре заболеваемости у мужчин первое место (17,8%), в то время как среди женщин лидирующее положение принадлежит злокачественным новообразованиям молочной железы (21,2%).

Рак легкого является основной причиной смерти от онкологических заболеваний в 87 странах у мужчин и в 26 — у женщин, почти каждой пятой смертью от рака в мире (1,6 миллионов смертей или 19,4% всех случаев смерти от рака). В России в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований опухоли трахеи, бронхов, легкого занимают наибольший удельный вес — 17,3% или 20,23 на 100 тысяч населения.

Летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования из числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году в России в 2013г. составила 51,8% [16, 23].

Хирургическое лечение

Главным и часто единственным способом, обеспечивающим эффективное радикальное лечение немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), остается хирургическое удаление опухоли. Именно поэтому на ранних стадиях (I-II стадия) НМРЛ основным методом лечения является операция [6, 37, 50].

Лобэктомия с лимфодиссекцией является стандартом лечения больных I и II стадий НМРЛ, приводя к 69-89% 5-летней выживаемости при pIA, 52-75% — при pIB, 45-52% — при pIIA и 33% — при pIIB. Пневмонэктомия при этих стадиях выполняется весьма редко. Послеоперационные осложнения при этом составляют от 15,2% до 29,1%, послеоперационная летальность достигает от 1,9 до 7,3% [6, 11, 22].

Сублобарная резекция при периферических опухолях небольших размеров включает анатомическую сегментэктомию и клиновидную резекцию, выполнение которых возможно у пациентов, которым опасно выполнение лобэктомии. Как правило, это пациенты старше 70 лет с выраженной сопутствующей патологией и низкими показателями функции внешнего дыхания.

Комбинированные расширенные операции, такие как бронхо- и ангиопластические лобэктомии, билобэктомии и пневмонэктомии выполняются у пациентов с местнораспространенными стадиями, сопровождаются высокой травматичностью, частотой послеоперационных осложнений и летальности. Несмотря на развитие новых технологий, проблема травматичности при операциях на органах грудной клетки остается острой и практически значимой.

Все чаще в онкологии находят применении малоинвазивные оперативные вмешательства: видеоассистированные и полностью видеолапа-

роскопические, торакоскопические, торакоскопические операции без интубации — NI-VATS, роботические — RATS, однопортовые и транслюминальные — NOTES операции, применяемые как при диагностике, так в лечении злокачественных новообразований.

Минимально инвазивные операции при ранних стадиях рака легкого, при размерах опухоли до 5 см и периферической локализации в современных центрах становятся стандартом при лобэктомиях.

Считается, что малоинвазивные, эндоскопические вмешательства в сравнении с открытыми характеризуются менее травматичным отношением к органам и тканям. За счет чего уменьшается выраженность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде, потребность в медикаментозном обеспечении, снижается количество осложнений и продолжительность восстановительного периода. Как следствие – снижается потребность в уходе за пациентом, больные быстрее возвращаются к полноценной физической активности, уменьшается вероятность формирования хронического болевого синдрома. Все это имеет значение как с экономической точки зрения, так и с точки зрения качества жизни у соматически ослабленных и пожилых больных.

Сторонники применения малоинвазивных технологий утверждают, что подобные вмешательства с онкологических позиций по радикализму не уступают традиционным и имеют, как минимум, не худшие непосредственные и отдаленные результаты.

При сравнении классических и малоинвазивных вмешательств в первую очередь оценивается их травматизм, который связывается с таким понятием как операционный стресс, а в более широком понимании – стресс, связанный с периоперационным периодом лечения. В настоящее время под хирургическим стресс-ответом понимают совокупность патофизиологических изменений в организме, вызванных изменениями метаболизма и воспалительными, иммунными реакциями, индуцированными операционной травмой [14, 21].

Операционный стресс

По современным представлениям стресс — это типовой патологический процесс, в основе которого лежит сложившаяся в ходе эволюции неспецифическая генерализованная реакция целостного организма на воздействие сверхсильного раздражителя, представляющая собой результат интегрального взаимодействия комплекса реципрокных факторов и механизмов, образующих стресс-реализующую и стресс-лимитирующую системы [14, 21].

Комплексный ответ организма на травму впервые был описан Cuthbertson D.P., в 1937г. [36], формулировка которого представляет исторический интерес, т.к. в настоящее время пациент подвергается комбинированному медикаментозному воздействию, оказывающему модулирующее влияние на различные звенья хирургического стресс-ответа.

В динамике развития хирургического стресса можно выделить 3 периода: предоперационный, операционный и послеоперационный.

Детальная оценка факторов, определяющих удлинение сроков послеоперационной реабилитации Kehlet H., 1997 год [41], выявила, что хирургический стресс-ответ становится основным индуктором периоперационной дисфункции различных органов и систем.

Структура стрессового ответа

Структура стресс-ответа складывается в основном из изменений: 1) нейроэндокринного — системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, 2) метаболического — катаболизм и инсулинорезистентность, и 3) иммунологического — активация иммунитета и системная воспалительная реакция.

Составными частями нейроэндокринного стресс-ответа организма являются активация симпатической нервной системы, секреция гормонов гипофиза и инсулинорезистентность [21].

Наибольшее значение в развитии хирургического стресс-ответа имеют изменения функции коры надпочечников, поджелудочной и щитовидной желез [14, 31].

Под влиянием стрессовых гормонов в послеоперационном периоде развивается катаболизм белков, образовавшиеся аминокислоты используются в синтезе глюкозы, жирных кислот и белков острой фазы. Метаболический ответ включает в себя повышение плазменных уровней глюкозы, свободных жирных кислот, повышенное потребление кислорода, гликолиз, расщепление белка, гликогенолиз и глюконеогенез [31].

Повышение распада протеинов ответственно за снижение иммунитета и неспецифической резистентности организма, нарушение процессов регенерации, мышечную слабость с риском продленной вентиляции легких, неэффективности кашля и замедлением активизации пациента [13, 31].

За счет повышения секреции вазопрессина задней долей гипофиза и симпатической активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы происходит задержка воды и солей, которая направлена на поддержание адекватного объема циркулирующей крови [21].

Массивное высвобождение медиаторов воспаления (интерлейкины, туморнекротический фактор), активация иммунокомпетентных клеток приводят при травматичных оперативных вмешательствах к развитию синдрома системной воспалительной реакции, который сопровождается развитием катаболизма и возможным формированием полиорганной недостаточности. Выраженность системной воспалительной реакции напрямую зависит от травматичности хирургического вмешательства [14].

Активация гормонального стресс-ответа, оказывающая стимулирующее влияние на продукцию цитокинов, может усугублять имеющиеся у больных исходные показатели цитокинового каскада. Цитокины являются достоверными маркерами активности реакции организма на хирургическую травму и предикторами развития гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде и неблагоприятного исхода при существующей инфекции [14]. Следует учитывать, что нарушения со стороны иммунной системы, имеющие место при злокачественных новообразованиях и до операции, зависят так же от уровня операционного стресса и могут усугубляться наличием послеоперационного болевого синдрома.

Таким образом, любая хирургическая операция является фактором агрессии. При обширных хирургических вмешательствах выраженный стресс-ответ способен истощить и без того ослабленные метаболические резервы организма [26].

Одним из важнейших механизмов хирургического стресса является эндокринно-метаболический ответ, и именно поэтому эндокринные и метаболические показатели являются традиционными при оценке выраженности стресса и антистрессовой защиты пациента во время операции и анестезии. Большинство современных исследований в области операционного стресса опирается на регистрацию уровня эпинефрина, адренокортикотропного горомона, кортизола и глюкозы в крови на различных этапах периоперационного периода [14, 31].

В то же время, наиболее очевидным клиническим проявлением операционного стресса и неадекватной защиты от него является формирование неуправляемого болевого синдрома [10].

Болевой синдром

При абдоминальных, торакальных и ортопедических операциях была выявлена положительная корреляция между типом операции и послеоперационной болью, что, возможно, связано с большей травматичностью подобного рода вмешательств [25, 29, 36].

Авторы ряда работ сообщали о наличии положительной корреляции между длительностью оперативного вмешательства и послеоперационным потреблением анальгетиков [25, 29].

Яркими показателем неудовлеторительного текущего состояния в области послеоперационного обезболивания являются данные многочисленных исследований, посвященных различным методам анальгезии. По некоторым данным, около 17% больных испытали острую боль сразу после операции, 81% опрошенных отмечали еще более выраженный болевой синдром на 2-4 день после операции. По другим данным, до 75% пациентов, несмотря на широкий выбор анальгетиков и методик обезболивания, испытывали боль различной выраженности в раннем послеоперационном периоде [29].

Европейское исследование PATHOS охватившее 746 клиник в 7 странах Европы выявило неудовлетворительное качество послеоперационного обезболивания и необходимость в его улучшении [19].

Торакотомия является одним из самых болезненных разрезов. Боль после торакотомии является следствием повреждения мягких тканей, ребер, мышц и периферических нервов, при этом болевой сигнал поступает в ЦНС по афферентным путям межреберных нервов от грудной стенки и плевры, а также по диафрагмальному нерву из средостения, по блуждающему нерву и плечевому сплетению.

Острый послеоперационный болевой синдром вызывает нарушения дыхательной функции, при этом уменьшается глубина вдоха, может развиваться дисфункция дыхательных мышц, диафрагмы, что приводит к снижению ЖЕЛ, развивающееся спустя 14-16 часов после операции и сохраняющееся в течение 7-14 дней. Выраженный болевой синдром не позволяет пациенту эффективно реализовать кашлевой рефлекс, затрудняет клиренс мокроты, вызывает перенапряжение вспомогательной дыхательной мускулатуры и, тем самым, увеличивает натяжение швов на послеоперационной ране. Послеоперационная легочная дисфункция оказывает существенное влияние на выживаемость пациентов в торакальной хирургии.

При ишемической болезни сердца, наличие которой у больных хирургического профиля составляет 5-10%, существует высокая вероятность возникновения ишемических атак, спровоцированных операционным стрессом [17]. Активация симпатической системы сопровождается резким повышением плазменной концентрации катехоламинов, являющихся прокоагулянтами, что способствует развитию тромбоэмболических осложнений. Повышается тонус гладкой мускулатуры кишечника со

снижением перистальтической активности и развитием послеоперационного пареза. Стрессовые гормоны повышают активность кислотно-пептического фактора, вызывают сдвиг pH гастродуаоденального содержимого в кислую сторону и снижают защитные свойства слизистой оболочки [4]. Так же, установлено, что недостаточная антистрессорная защита приводит к более выраженной послеоперационной когнитивной дисфункции, которая чаще возникает после длительных и высокотравматичных операций [44].

Высокая травматичность операций на органах грудной полости обусловливает появление интенсивной острой боли, которая с течением времени может стать хронической [20]. Неустраненная персистирующая послеоперационная боль является основой хронического послеоперационного болевого синдрома, его критерием является боль, развившаяся после операции, существующая не менее 2–3 месяцев, при условии исключения прочих причин. В торакальной хирургии это — так называемый постторакотомический синдром — ощущение жжения и боли в области послеоперационного разреза, боль в ответ на не болевое раздражение, чувство онемения, длящиеся не менее 2 месяцев после операции, который развивается у почти 50% пациентов, по другим данным — 80%. К настоящему времени представлены доказательства, подтверждающие, что повреждение межреберных нервов приводит к формированию хронической боли. Одной из основных причин травмы межреберных нервов является использование металлического реберного ранорасширителя [28].

Боль как проявление операционного стресса может приводить к повышению в крови уровня стрессовых гормонов [8, 32].

Стрессовые гормоны

В развитии любого операционного стресса происходит возбуждение ретикулярной формации, гипоталамо-гипофизарной, симпатико-адреналовой системы и других эндокринные желез. Однако, ведущая роль при этом принадлежит гормонам мозгового и коркового вещества надпочечников [5].

В литературе на данный момент имеются публикации, посвященные как сравнению эндоскопических и открытых вмешательств, так и изучению различных методов анестезии и анальгезии. Эти исследования, в основном, проводились при операциях на органах брюшной полости и малого таза с исследованием динамики изменений различных маркеров стресса. Однако исследования посвященные изучению данной проблемы в торакальной хирургии отличаются немногочисленностью публикаций и наблюдений (табл. 1). В единственной отечественной статье Р.А. Сулиманова 2010 года описаны результаты оценки маркеров стресса в зависимости от методик интраоперационной анальгезии при открытых торакальных операциях [27].

Кортизол

В стрессовом ответе, при повышении концентрации адренокортикотропного гормона возрастает секреция кортизола, что отмечается уже с момента начала операции. Кортизол играет наиболее значимую роль [4] в ответе организма на хирургическую травму, а степень его повышения находится в зависимости от тяжести хирургической травмы. Особенностью операционного хирургического стресс-ответа является существенно большее повышение уровня кортизола в сравнении со стимуляцией экзогенным

Таблица 1. Исследования гормонов стресса в торакальной хирургии

автор год	кол-во пациентов	вмешательства	объект изучения	маркер							
				кортизол	гормоны щитов. железы	СРБ	ИЛ-6	АКТГ	инсулин	цитокины	глюкоза
Ma M., 2016 [43]	267	эзофагэктомия	ТС против открытой	+	+	+					
Li Y., 2015 [42]	80	различныеТС вмешательства	в/в анальгезия против криоаналгезии	+			+				+
Hill S.E., 2006 [38]	80	различные ТС вмешательства	паравертебральная блокада	+						+	
Sun H., 2016 [47]	46	артериальные фистулы	ТС против открытой	+				+			
Tian W., 2013 [49]	44	лобэктомия	ТС против открытой		+						
Ihse I., 1999 [39]	44	спланхэктомия	двусторонняя ТС			+			+		+

адренокортикотропным гормоном в отсутствие хирургической травмы [14].

Повышение уровня кортизола крови по данным некоторых авторов происходит постепенно, от начала операции до максимума спустя 6—12 часов после нее. По данным других публикаций, секреция кортизола быстро увеличивается сразу же после начала операции с исходного уровня и может достичь уровня >1500 нмоль/л, в зависимости от тяжести хирургической травмы [21].

Определение кортизола крови позволяет судить и об адекватности проводимого анестезиологического пособия, обезболивания у больных перенесших резекции легкого. Увеличение кортизола в 2 раза и более, в сравнении с исходной до операции величиной, свидетельствует о неадекватной защите организма от операционного стресса, однако при травматичных операциях стрессовый ответ проявляется вне зависимо от вида анестезии [10].

Техника выполнения исследования изменения уровная стрессовых гормонов в различных исследованиях несколько отличается, но в целом сводится к нескольким этапам, на первом из которых определялся исходный гормональный статус до операции, затем, как правило, следует его определение на наиболее травматичном этапе операции, и делее – на завершающем этапе или сразу после оперативного вмешательства. В некоторых исследованиях определялся так же уровень в течение первых или нескольких последующих за операцией суток [27, 30, 31].

Известно так же, что экскреция свободного кортизола с мочой коррелирует с уровнем свободного кортизола в плазме крови, выявлена прямая зависимость уровня кортизола мочи в первые послеоперационные сутки от оценки боли по визуальной аналоговой шкале [2].

Гипергликемия

Другим проявлением хирургического стресса является изменение метаболизма глюкозы, выражающееся в гипергликемии, которая является неизбежным спутником критических состояний и представляет одну из наиболее актуальных проблем современной интенсивной медицины. Под критическими состояниями в контексте изучаемой проблемы мы понимаем оперативные вмешательства в торакальной онкологии при раке легкого.

Синдром стрессовой гипергликемии включает в себя три состояния: *гипергликемию, инсулинорезистентность* и *гиперинсулинемию*.

Повышение концентрации глюкозы в крови во время операции пропорционально интенсивности стресс-ответа, который зависит от хирургической травмы. При малых операциях эти изменения незначительны, а при вмешательствах на органах грудной клетки концентрация глюкозы повышается до 10–12 ммоль/л, при кардиохирургических операциях до 15 ммоль/л и остается увеличенной в течение более 24 часов [14, 21, 11]. При этом, гликемический ответ является и одним из наиболее длительных по времени, продолжительность послеоперационных нарушений обмена углеводов может достигать 20 суток [14].

Не менее важным маркером хирургического стресса является формирование инсулинорезистентности, механизм развития которого заключается в α-адренергическом ингибировании активности β-клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению секреции инсулина [14, 33]. *Инсулин* – основной анаболический гормон, подавляющий катаболизм белков и липолиз. Дефицит секреции инсулина сочетается с катаболической гипергликемической реакцией организма на обширные хирургические вмешательства, которая обусловлена глюконеогенезом, а также снижением потребления глюкозы периферическими тканями [13, 33]. Помимо этого, в периоперационном периоде развивается резистентность клеток к инсулину.

Уровень гликемии – наиболее изученное в плане влияния на риск осложнений, а также наиболее легко определяемое на практике проявление метаболического ответа. Неблагоприятное влияние гипергликемии включает в себя повышение риска послеоперационных инфекционных осложнений, увеличением сроков лечения и летальности. Есть данные об увеличении частоты медиастинитов у пациентов, оперированных на органах грудной клетки, имевших повышенный уровень глюкозы крови в послеоперационном периоде Wallace L., 1996 [50]. По данным G. Umpierrez [48] повышение плазменной концентрации глюкозы > 11 ммоль/л ассоциируется с 8-кратным повышением риска внутрибольничного летального исхода [12, 21].

Таким образом, нами были выделены кортизол и глюкоза, как важные и доступные для определения в клинической практике маркера операционного стресса.

Способы коррекции хирургического стресса

Высокотравматичные хирургические вмешательства сопровождаются выраженными нейроэндокринными, метаболическими и воспалительными изменениями, составляющими хирургический стресс-ответ, который имеет сложный, мультифакторный характер. Следовательно, чтобы обеспечить защиту от его неблагоприятных эффектов, необходимо предусмотреть снижение до безопасного уровня интенсивности ноцицептивного потока из операционной раны

к центральным структурам мозга, устранить стрессовые реакции, предотвратить психологическое восприятие боли и сопутствующих эмоциональных реакций.

В настоящее время активно обсуждаются следующие аспекты модификации стресс-ответа: 1) снижение травматичности хирургических вмешательств, в частности, более широкое использование эндоскопической техники; 2) отказ от необоснованной установки назогастральных зондов, дренажных трубок, катетеризации мочевого пузыря; 3) ограничение интраоперационных объемов инфузии; 4) раннее начало энтерального питания в послеоперационном периоде, снижающее уровень катаболизма и препятствующее развитию инфекционных осложнений; 5) предоперационное назначение углеводов, снижающее послеоперационный катаболизм [21].

Хирургический компонент

Технологическое переоснащение хирургической части лечебного процесса дает возможность проводить минимально инвазивные вмешательства, которые могут, уменьшать, помимо интраоперационной кровопотери, воспалительный компонент стрессового ответа, а также снижать выраженность эндокринных реакций и катаболический компонент хирургического стресса. Малоинвазивную хирургию отличают меньшая выраженность болевого синдрома, сравнительно низкий риск развития осложнений и укорочение сроков госпитализации**.**

*Однако были получены противоречивые данные по влиянию эндоскопических операций на степень гормональных изменений. Так, п*ри сравнительной оценке выполнения нефрэктомии лапароскопическим и традиционным способами отмечено достоверно значимое повышение стрессовых гормонов в обеих группах пациентов, при этом более высокая степень эндокринного ответа зарегистрирована в группе перенесших лапароскопические операции. Авторы связали такие изменения с напряженным карбоксиперитонеумом. Тем не менее, более быстрое возвращение к нормальным лабораторным показателям, уменьшение количества использованных анальгетиков и средняя длительность пребывания пациента в стационаре зарегистрировано в группе лапароскопических операций [3].

Существует мнение, что классический метаболический стресс-ответ, например, при абдоминальных вмешательствах, таких как холецистэктомия, существенно не уменьшается при использовании эндосокпической техники выполнения операции. Это может свидетельствовать о том, что стимулы, индуцирующие стресс-ответ, исходят из висцеральных и перитонеальных афферентных нервных волокон, а не только из брюшной стенки [21].

Однако, было показано, что при выполнении обширных лапароскопических операций в сравнении с аналогичными по объему открытыми вмешательствами на органах ЖКТ и гепатобилиарной зоны происходит наименьшее снижение объемных и скоростных показателей ФВД в послеоперационном периоде [15].

Сравнение однопортовой и многопортовой лапароскопической холецистэктомии выявило меньшую выраженность болевого синдрома и уменьшение потребления анальгетиков в первые 12 часов послеоперационного периода в группе, где использовался однопортовый доступ. Однако продолжительность операции при этом статистически значимо удлинялась [1].

Во многих исследованиях показаны преимущества видеоторакоскопического доступа по сравнению с классической торакотомией [24, 34, 45]. Считается, что болевой синдром после торакоскопических операций значительно меньше, чем после классической торакотомии [24], отмечена меньшая травматичность и отсутствие необходимости в сложных способах послеоперационного обезболивания. Однако после операций на грудной полости выполненных любым способом, может быть выраженный болевой синдром, обусловленный наличием дренажей [18]. Есть данные, что до 63% пациентов, перенесших торакоскопические операции, испытывают в течение нескольких лет, болевые ощущения [19].

Новым направлением при видеоторакоскопических операциях становится дискутабельная техника безинтубационной видеоторакоскопии со спонтанным дыханием. Так при сравнении видеоторакоскопических операций под общей анестезией с однолегочной вентиляцией и безинтубационной методики с эпидуральной анестезией, отмечено статистически достоверное повышение уровня кортизола и глюкозы в крови в первой группе, в то время как в изучаемой группе такого повышения отмечено не было [46].

Анестезиологический компонент

Адекватная анестезия может эффективно предупреждать негативные моменты вмешательства, в том числе связанные с дисфункцией иммунной системы.

Учитывая специфику операций на легких, особенности торакотомного доступа и исходной патологии системы дыхания, можно сформулировать основные требования к анестезии: эффективная антиноцицепция с сохранением компенсаторных гемодинамических реакций,

необходимость раннего пробуждения и экстубации, быстрого и надежного устранения остаточной кураризации, высокоэффективное обезболивание при пробуждении и в послеоперационном периоде, обеспечивающее свободное дыхание и откашливание, исключение остаточной седации и центрального угнетения дыхания в раннем послеоперационном периоде [7].

Опубликовано достаточное количество работ, отражающих преимущества и недостатки различных методов современной анестезии (внутривенной, ингаляционной, нейроаксиальной – спиномозговой и эпидуральной, паравертебральной, инраплевральной, мультимодальной анестезии) [9, 18] и анальгезии (контролируемая пациентом анальгезия, предупреждающая анальгезия, инфильтрация и орошение краев раны) [24]. Однако, острая и хроническая боль, ассоциированная с торакотомией, продолжает представлять проблему для клиницистов.

Наиболее современные исследования посвящены оценке эффективности индивидуальной анальгезии. Так в исследовании наличия генетически определенной чувствительности к анальгетику, было показано, что наличие различных вариантов изоформ в 802 нуклеотиде гена UGT2B7 связано с плохой чувствительностью к трансдермальной форме Бупренорфина в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших торакотомию [40].

Таким образом, не смотря на изученность операционного стресса в хирургии, предстоит еще ответить на ряд важных вопросов в сопоставлении торакоскопических и торакотомических резекций при раке легкого.

Заключение

Коррекция стрессового ответа является важнейшей задачей, поскольку оказывает существенное влияние на исход хирургического лечения. Решению данной проблемы могут способствовать современное оснащение операционных, снижение травматичности и инвазивности вмешательств, оптимизация преоперационной подготовки пациента, новые методы анестезии, обезболивания и ведения больного в послеоперационном периоде.

С другой стороны, подход, ориентированный только на снижение травматичности оперативного вмешательства не может быть основным в концепции хирургии злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберзаде А.В., Липницкий Е.М., Сундуков И.В. и др. Ранние послеоперационные результаты однопортовой и многопортовой лапароскопической холецистэктомии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 2 (102). – С. 57а.
2. Антипов А.А. Кортизол суточной мочи как критерий адекватности защиты больного от операционного стресса и послеоперационного болевого синдрома // Сибирское медицинское обозрение. – 2007. – № 3 (44). – С. 20-23.
3. Айнакулов А.Д., Зоркин С.Н. Сравнительна я оценка лапароскопической и «открытой» нефрэктомии у детей // Детская хирургия. – 2012. — № 5. – С. 15-17.
4. Безносов А.О., Подоксенов Ю.К., Прут Д.А. и др. Раннее выявление, профилактика и лечение осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта у кардиохирургических пациентов // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25. – № 4. – Вып. 1. – С. 49-54.
5. Голуб И.Е., Сорокина Л.В. Хирургический стресс и обезболивание / Монография. – Издание 2-е., Иркутск. ИГМУ, 2006. – 201 стр.
6. Горбунова В.А., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4. – С. 20–29.
7. Груздев В.Е., Горобец Е.С. Мультимодальная комбинированная анестезия как способ анестезиологического обеспечения операций на легких у больных с низкими функциональными резервами дыхания // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2013. – Т. 7. – № 3. – С. 26-30.
8. Ефремова С.В., Соловьева А.О. Патофизиологическая оценка стрессового ответа у онкохирургических больных в условиях мультимодальной анестезии // Омский научный вестник. – 2013. – № 1. – С. 60-62.
9. Качур С.В., Соловьев А.О. Патофизиологическая оценка стрессового ответа о раннем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу новообразований легких в условиях мультимодальной анестезии // Омский научный вестник. – 2015. – № 144. – С. 100-102.
10. Китиашвили И.З., Власов А.С., Парфенов Л.Л. и др. Влияние различных методов анестезии на эндокринно-метаболическое звено хирургического стресс-ответа при гистерэктомии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2010. – Т. 4. – № 3. – С. 18-26.
11. Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В. и др. Хирургическое лечение больных резектабельным немелкоклеточным раком легкого // Исследования и практика в медицине. – 2014. – Т. 1. – № 1. – С. 16-23.
12. Любошевский П.А., Артамонова Н.И., Овечкин А.М. Нарушения гемостаза как компонент хирургического стресс-ответа и возможности их коррекции // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 3. – С. 44-48.
13. Любошевский П.А., Забусов А.В. Регионарная анестезия и анальгезия в коррекции метаболических нарушения при абдоминальных операциях // Новости хирургии. – 2010. – № 3. – Т. 18. – С. 120-128.
14. Любошевский П.А., Овечкин А.М. Возможности оценки и коррекции хирургического стресс-ответа при операциях высокой травматичности // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. 8. – № 4. – С. 5-21.
15. Малышев А.А., Свиридов С.В., Веденина И.В. Влияние пролонгированной эпидуральной анальгезии на показатели функции внешнего дыхания после обширных

лапароскопических операций. // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60. – № 1. – Р. 30-33.
16. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге / Под ред. проф. А.М. Беляева. – СПб, 2015. – 296 с.
17. Михин В.П., Волкова Н.А., Сумин С.А. и др. Транзиторная ишемия миокарда и методы ее коррекции в периоперационном периоде при абдоминальных хирургических вмешательствах // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2014. – № 2. – С. 62-67.
18. Нариндель Раваль. Исход операции – влияет ли на него метод послеоперационного обезболивания? // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – Т. 2. – № 3. – С. 19-23.
19. Овечкин А. М., Ефременко И. В. Фармакотерапия острой послеоперационной боли, основанная на применении препаратов, воздействующих на NMDA-рецепторный комплекс // Анестезиология и реаниматологи. – 2013. – № 3. – С. 63-69.
20. Овечкин А.М. Клиническая патофизиология и анатомия острой боли. // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2012. – Т. 6. – № 1. – С. 32–40.
21. Овечкин А.М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – Т. 2. – № 2. – С. 49–62.
22. Сехниаидзе Д.Д., Петров В.Г., Зуев В.Ю.и др. Видеоторакоскопические радикальные операции в хирургическом лечении ранних форм рака легкого // Тюменский медицинский журнал. – 2013. – Т. 15. – № 4. – С. 58-61.
23. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – Москва, 2016. – 236 с.
24. Степаненко С.М., Разумовский А.Ю., Афуков И.И. Обезболивание после торакоскопических операций у детей // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – № 1. – С. 68-73.
25. Степанова Я.В. Психофизиологические аспекты восприятия боли в раннем послеоперационном периоде: дис. канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2014.
26. Субботин М.О. Гормональная регуляция иммунной системы // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 1. – С. 69-70.
27. Сулиманов Р.А., Капланов Р.П. Использование перманентной блокады корня легкого для предупреждения гемодинамических нарушений и эндокринного стресс-ответа у пациентов с резекциями легких // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2010. – № 59. – С. 69-72.
28. Тимербаев В.Х., Лесник В.Ю., Генов П.Г. Хронический болевой синдром после операций на грудной клетке // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. 8. – № 1. – С. 14-20.
29. Ферранте Ф.М. Послеоперационная боль: пер с англ. / Ферранте Ф.М., Вейд Бонкор Т.Р. – Москва: «Медицина», 1998. – 640 с.
30. Ханина Ю.С., Лобанов С.Л., Герасимов А.А. Изменения уровня стрессовых гормонов и тревожности у женщин в результате эндохирургического лечения желчнокаменной болезни // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 4. – С. 55-57.
31. Шиганова А.М., Выжигина М.А., Бунятин К.А. и др. Оценка адекватности анестезии и выраженности стрессового ответа при резекциях печени // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – № 5. – С. 15-19.
32. Шуров А.В., Илюкевич Г.В., Прушак А.В. Влияние различных методов анестезии на эндокринно-метаболическое звено хирургического стресс-ответа // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – Т. 2. – № 1. – С. 21-27.
33. Эндокринология: руководство для врачей / Под ред. Шустова. С.Б. – СПб.: СпецЛит, 2011. – Т. 1. – 400 с.
34. Asteriou C., Lazopoulos A., Rallis T. et al. Video-assisted thoracic surgery reduces early postoperative stress. A single-institutional prospective randomized study // Ther Clin Risk Manag. – 2016. – Vol. 12. – P. 59-65.
35. Bell J.R., Clark A.M., Cuthbertson D.P. Experimental traumatic shock //J. Physiol. – 1938. – Vol. 92(4). – P. 361-370.
36. Chia Y.Y., Chow L.H., Hung C.C. et al. Gender and pain upon movement are associated with the requirements for postoperative patient-controlled iv analgesia: a prospective survey of 2298 chinese patients // Can. J. Anaesth. – 2002. – Vol. 49. – P. 249–255.
37. Fr h M., De Ruysscher D., Popat S. et al. Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann Oncol. – 2013. – Vol. 24. – Sup.6. – P. 99–105.
38. Hill S.E., Keller R.A., Stafford-Smith M. Et al. Efficacy of single-dose, multilevel paravertebral nerve blockade for analgesia after thoracoscopic procedures // Anesthesiology. – 2006. – Vol. 104(5). – P. 1047-1053.
39. Ihse I., Zoucas E., Gyllstedt E. et al. Bilateral thoracoscopic splanchnicectomy: effects on pancreatic pain and function // Ann Surg. – 1999. – Vol. 230(6). – P. 785-790.
40. Jose A. Sastre, Gonzalo V. et al. Influence of Uridine Diphosphate-Glucuronyltransferase 2B7 (UGT2B7) Variants on Postoperative Buprenorphine Analgesia // Pain Practice. – 2015. – Vol. 15, Issue 1. – P. 22–30.
41. Kehlet H. Accelerated course of operations — why and how? // Ugeskr Laeger. – 1997. – Vol. 159(44). – P. 6495.
42. Li Y., Xu M., He Y. et al. Analgesic effect and safety of intercostal nerve cryoanalgesia after the video-assisted thoracoscopic surgery // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2015. – Vol. 95(38). – P. 3138-3141.
43. Ma M., Jiang H., Gong L. et al. Comparative study between thoracoscopic and open esophagectomy on perioperative complications and stress response // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. – 2016. – Vol. 19(4). – P. 401-405.
44. Steinmetz J., Christensen K.B., Lund T. et al. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction // Anesthesiology. – 2009. – Vol. 110(3). – P. 548-555.
45. Sugi K., Kaneda Y., Esato K. Video-assisted thoracoscopic lobectomy reduces cytokine production more than conventional open lobectomy // The Japanese journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2000. – Vol. 48(3). – P. 161-165.
46. Tacconi F., Pompeo E., Sellitri F. et al. Surgical stress hormones response is reduced after awake videothoracoscopy // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2010. – Vol. 10(5). – P. 666-671.
47. Tian W., Tong H., Sun Y. et al. Comparison of the changes of thyroid hormones after video-assisted thoracoscopic surgery and conventional thoracotomy in patients with non-small cell lung cancer // Chinese Journal of Lung Cancer. – 2013. – Vol. 16(12). – P. 651-655.

48. Umpierrez G.E., Isaacs S.D., Bazargan N. et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87(3). – P. 978-982.
49. Vansteenkiste J., Crino L., Dooms C. et al. ESMO Consensus Guidelines: Early stage non-small cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology 25. – 2014. – Vol. 25. – № 8. – P. 1462–1474.
50. Wallace L., Starr N., Leventhal M. Hyperglycaemia on ICU admission after GABG is associated with increased risk of mediastinitis or wound infection // Anesthesiology. – 1996. – Vol. 85. – A286.

R.I. Yurin[1], V.A. Glushchenko[1], A.E. Mikhnin[1,2], E.V. Levchenko[1,2]

Markers of surgery stress in comparison of thoracoscopic and thoracotomic resections in lung cancer

[1]N.N. Petrov Institute of Oncology
[2]I.I. Mechnikov North-West State Medical University
St. Petersburg

Correction of a stress response including in the field of oncology is the most important task, since it has a significant effect on the outcome of surgical treatment. The solution of this problem can be facilitated by modern equipment of operating rooms, reduction of traumatism and invasiveness of interventions, optimization of preoperative preparation of a patient, new methods of anesthesia, analgesia and patient management in the postoperative period. On the other hand an approach, which is focused only on reducing the traumatic nature of surgical intervention, cannot be the main one in the concept of surgery for malignant tumors.

Key words: malignant tumors, anesthesia, stress

©Коллектив авторов, 2017
УДК 616-006.04-004.822

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

А.А. Барчук[2,3], В.С. Гайдуков[1], А.М. Беляев[2,3], А.И. Арсеньев[2], В.И. Кузнецов[1], Ю.И. Комаров[2], В.И. Сатиков[1], С.А. Тараканов[1], С.В. Канаев[2], А.В. Нефедова[2], А.В. Черная[2]

Применение онтологии при скрининге онкологических заболеваний

[1]ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики»
[2] ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
[3]ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Одной из значимых проблем современной медицины, препятствующей в частности эффективному внедрению новых диагностических методик, таких как популяционный скрининг, является постоянное увеличение объемов важной медицинской информации, а также недостаточное внимание к анализу динамики состояния пациентов. Указанные проблемы могут быть решены за счет обеспечения информационной поддержки медицинского специалиста, как в процессе проведения исследований, так и при формирования рекомендаций по дальнейшему ведению пациентов. В статье рассматриваются возможные пути решения этих задач на основе разработки программных инструментов создания и работы с базами знаний, содержащих рекомендации по наблюдению и лечению различных видов заболеваний, а также интеллектуальной поддержки принятия решений на примере онкологических заболеваний. Результаты апробации данных решений позволяют говорить об их эффективности и применимости в клинической практике.

Ключевые слова: онкология, база знаний, онтология, семантические сети, поддержка принятия решений, большие данные, популяционный скрининг

Введение

В современной медицине специалистам зачастую приходится иметь дело с большими объёмами первичных данных, которые нуждаются в обработке при диагностике различных заболеваний. Серьёзной технической проблемой являются всё увеличивающиеся объемы важной для диагностики информации, которые становится попросту невозможно обрабатывать прежними статистическими методами, учитывая ограниченные резервы человеческой памяти отдельного исследователя. Учитывая эти сложности и чрезвычайно высокую стоимость диагностических ошибок, поскольку речь идет о человеческой жизни, проблема обеспечения медицинских специалистов современными средствами автоматизации рабочих процессов и поддержки принятия решений становится всё более актуальной.

Кроме того, нередко встречаются случаи как гиподиагностики, когда использование недостаточно эффективных методик не обеспечивает своевременного выявления патологии, так и гипердиагностики, когда используются неоправданно сложные диагностические мероприятия, приводящие к снижению качества жизни, различным осложнениям, а иногда и к проведению излишних лечебных мероприятий.

Во многих европейских странах основные акценты в настоящее время делаются на превентивную медицину, информационную поддержку врача, на создание новой информационной среды его деятельности. Это позволяет повысить качество диагностики, лечения и их доступность. В то же время внедряемые подходы к раннему выявлению заболеваний, среди которых одним из наиболее современных является популяционный скрининг, в свою очередь также являются источником больших массивов диагностических данных. В рамках популяционного скрининга первичные обследования проводятся среди клинически бессимптомных лиц, попадающих по определенным критериям в группы риска по целевому типу заболевания. Тем самым расширяется сфера контроля медицинского персонала, охватывавшая при традиционной системе обследования лишь пациентов с явными симптомами заболеваний, что серьезно увеличивает нагрузку на медицинский персонал или требует увеличения его количества, поэтому внедрение скрининговых программ ограничено во всем мире. Таким образом, в настоящее время все более возрастает потребность в автоматизации сбора, обработки, обмена информацией, отборе участников, контроле качества процессов и поддержки принятия решений медицинских специалистов в связи с ростом масштабов медицинских исследований.

Другой значимой проблемой является то, что недостаточно внимания уделяется динамическому наблюдению за изменениями, предшествующими патологическому процессу и в последующем течении заболевания. Оптимизация диагностического алгоритма путём определения и стандартизации этапов дополнительного обследования участников скрининга в зависимости от полученных предварительных данных позволит медицинским учреждениям выйти на новый этап своего развития. Решение перечисленных проблем может быть обеспечено за счет информационной поддержки медицинского специалиста в процессе, как проведения исследований, так и формирования рекомендаций по дальнейшему ведению пациентов.

Обзор современных решений в области онтологии и баз знаний для врачей

Вообще, **онтология** (др. греч. ὄντος + λόγος – учение о сущем, бытии) это раздел философии изучающий фундаментальные принципы бытия, его наиболее общие сущности и категории, структуру и закономерности, существующий в единстве с теорией познания и логикой.

Онтология в информатике — это попытка всеобъемлющей и подробной формализации некоторой области знаний с помощью концептуальной схемы. Обычно такая схема состоит из структуры данных, содержащей все релевантные (субъективно соответствующие в моменте времени) классы объектов, их связи и правила (теоремы, ограничения), принятые в этой области. Онтологии используются в процессе программирования как форма представления знаний о реальном мире или его части. В отличие от философского термина онтология в информатике имеет два существенных отличия: 1) имеет формат, который компьютер сможет обработать; 2) информационные онтологии создаются всегда с конкретными целями и они оцениваются больше с точки зрения *применимости*, чем *полноты*.

В информатике и исследованиях искусственного интеллекта существует понятие база знаний (БЗ) – это особого рода база данных, разработанная для оперирования знаниями (метаданными). Знания представляют собой закономерности предметной области (принципы, связи, законы), полученные в результате практической деятельности и профессионального опыта, позволяющие специалистам ставить и решать задачи в данной области. Именно для представления знаний в компьютерной форме используются онтология – компьютерная форма представления знаний в виде семантической сети, где в качестве главных концептов выступают объекты с их атрибутами, отношения между объектами и сценарии (алгоритмы) функционирования объектов [5, 12, 16]. Создание и использование онтологий позволяет отделить знания и логику от программного кода, предоставляя возможность конечному пользователю без специальных знаний в области программирования пополнять базу знаний.

Применение онтологического подхода играет ключевую роль в процессе принятия решений, поскольку использование онтологий позволяет создавать наиболее точную и максимально приближенную к реальности модель предметной области, содержащую все основные понятия и отношения, которые так или иначе должны учитываться в процессе принятия решений [3]. Эта семантическая сеть может содержать как декларативные, так и процедурные компоненты и включать такие понятия (концепты) как физические или абстрактные объекты, свойства, процессы, отношения, атрибуты. К примеру, семантическая сеть для представления онтологии клинических рекомендаций в области заболеваний будет содержать описание патологий в данной сфере, методов их лечения, диагностики и профилактики, перечень медицинских специалистов, занимающихся лечением, лекарственные препараты, лечебные процедуры. С каждым из перечисленных объектов связано конечное число возможных сценариев действий, отношений, атрибутов. Например, в зависимости от вида поставленного диагноза пациенту может быть назначен тот или иной метод лечения. Симптомы заболевания и течение болезни влияют на используемые методы обследования и клинические рекомендации. Без использования онтологического подхода становится практически невозможным создать эффективную систему поддержки принятия решений при популяционном скрининге и использовать её в клинической практике, так как в этой сфере важен «адресный», т.е. ориентированный на пациента, подход к его наблюдению и лечению.

Традиционно, в информационных системах уровень хранения данных представлен в виде классических объектных и реляционных баз данных, предназначенных для хранения массивов однородных данных, имеющих жёсткую (фиксированную) структуру и набор атрибутов. В отличие от баз данных, рассчитанных на хранение больших по объему и иерархически структурированных однородных массивов, например, «заболевание – метод лечения», онтологии позволяют работать с совершенно разнородными данными, не имеющими фиксированной структуры (данные о заболеваниях, способах диагностики, медицинских учреждениях и т.д.), структура которых является сетевой и часто дополняется или меняется [4], в частности, с принятием каждого нового закона или реформированием бизнес-процесса предоставления медицинских услуг, изменением методики лечения, появлением нового лекарс-

твенного препарата или метода диагностики и др. При этом онтология может играть роль метаданных, описывающих не только саму структуру данных (например, данных о заболевании или методике лечения), но и методов доступа к этим данным во внешних базах данных [7, 10].

Ряд проведенных исследований показывает, что использование технологии семантических сетей для построения онтологий актуально на сегодняшний день в различных сферах применения, в частности различных областях медицины [6, 8, 9, 11, 15].

Применение онтологий для создания рекомендаций по наблюдению и лечению онкологических заболеваний

Авторами статьи разработан прототип базы знаний, содержащий клинические рекомендации по лечению онкологических заболеваний в структурированном виде, пригодном для использования программным обеспечением – в виде онтологии. В качестве примера приведены разработанные клинические рекомендации по диагностике рака легкого (РЛ), в основе которых в свою очередь лежат рекомендации, предложенные и постоянно совершенствуемые организацией National Comprehensive Cancer Network (NCCN); версия 2.2015. от 17.03.2015 г. Доказано, что для выявления раннего периферического РЛ основным и наиболее эффективным с точки зрения популяционного скрининга способом исследований можно считать низкодозную компьютерную томографию (НДКТ), обеспечивающую при относительно небольшой дозе облучения достаточный уровень детектирования узлов в легких [13]. Отправной точкой является первое обследование пациента из группы риска

Рис. 1. Отправная точка при скрининге рака легкого

Рис. 2. Рекомендации по неплотным (нетвердым) узлам

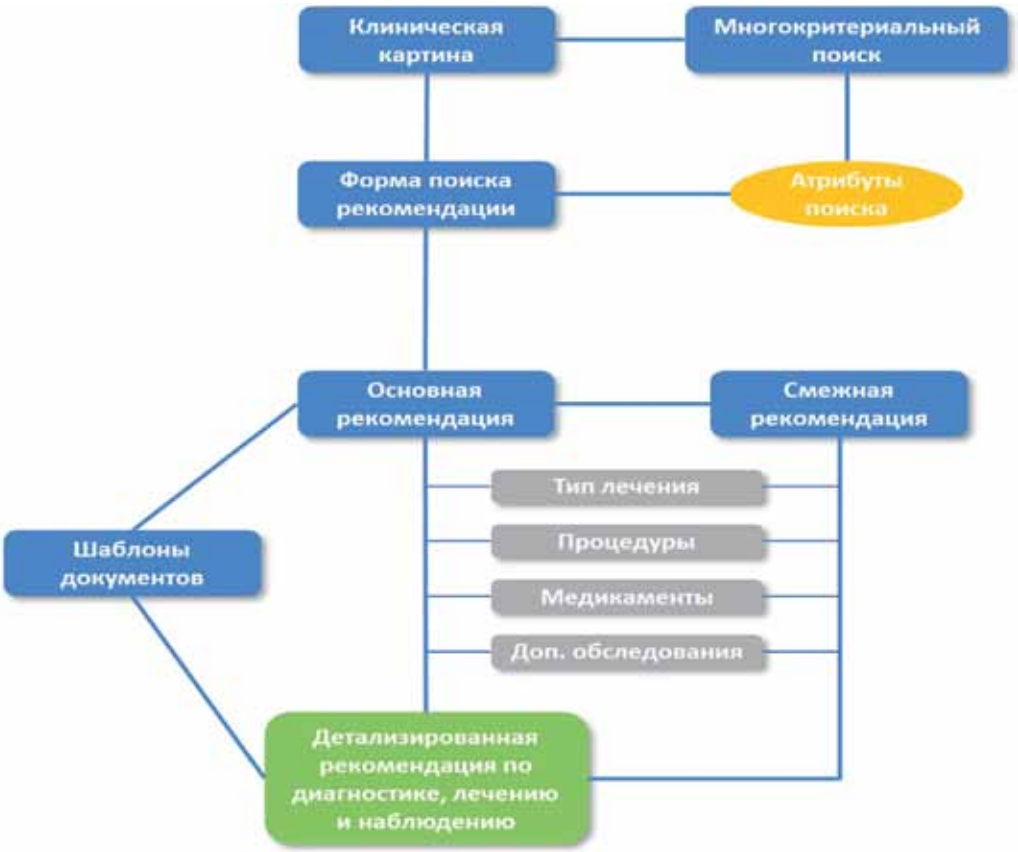


Рис. 3. Семантическая сеть клинических рекомендаций

(рис. 1). В первую очередь рекомендации строятся в зависимости от плотности узла в легком. При этом выделяют три группы на основе значения единиц Хаунсфилда: плотный (твердый) [14, 17], неплотный (нетвердый) узел, или узел по типу чистого матового стекла [14, 18], и частично плотный (полутвердый) узел, или узел по типу смешанного матового стекла.

Другими факторами и условиями, которые влияют на дальнейшие диагностические процедуры, являются размер (диаметр, или объём) узла и динамика его изменения [2]. Так, например, рекомендации по дальнейшему наблюдению в случае обнаружения нетвердых узлов приведены на рис. 2.

В рамках популяционного онкологического скрининга рекомендации заключаются в определении онтологического алгоритма наблюдения участников из группы риска, проведения необходимых диагностических процедур в зависимости от ряда факторов и условий и возможному дальнейшему направлению пациента в специализированный медицинский центр для лечения. В рамках такого подхода решается сопутствующая проблема организации наблюдения и оценки динамики состояния пациентов.

Реализация программных средств для создания онтологий клинических рекомендаций и поддержки принятия решений

Предлагаемый прототип использован с целью разработки программных инструментов для создания баз знаний, работы с ними и содержал рекомендации по наблюдению и лечению заболеваний, а также по поддержке принятия решений в этой области. Указанные программные инструменты разрабатывались применительно к сфере онкологии, однако могут быть с равным успехом применены и для других видов заболеваний. Программные инструменты реализованы в качестве модулей интеллектуальной распределенной системы популяционного скрининга (СПС) онкологических заболеваний [1]. Данная СПС, обеспечивающая автоматизированные сбор, обработку, анализ и управление информацией, а также контроль указанных процессов, рассматривается как основа для запуска программ популяционного скрининга онкологических заболеваний, которые на настоящий момент только внедряются во всем мире.

Модуль онтологии клинических рекомендаций

Фрагмент семантической сети (онтологии) для представления клинических рекомендаций по наблюдению и лечению онкологических заболеваний представлен на рис. 3.

На рис. 3 синим и зелёным цветом выделены сущности базы знаний. По семантической сети видно, что клиническая рекомендация связана с формой поиска. При поиске клинической рекомендации специалистом описывается клиническая картина либо используется многокритериальный поиск по одному или нескольким атрибутам поиска. После обработки поискового запроса, прототип базы знаний выдаёт основную клиническую рекомендацию, смежную клиническую рекомендацию (в случае, если для описанного заболевания такая имеется) и шаблоны документов, которые необходимо будет заполнить для того, чтобы пациент мог продолжить проходить обследование или лечение. Детализированная клиническая рекомендация определяется шаблонами документов, а так же основной и смежной клиническими рекомендациями, которые, в свою очередь, определяются типом лечения, процедурами, медикаментами и дополнительными обследованиями.

Разработанный модуль онтологии клинических рекомендаций предназначен для описания в формализованном виде знаний из методов медицинских обследований, клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи при диагностике и лечении онкологических заболеваний. Применение онтологического подхода позволяет наиболее полно описать медицинские знания, содержащиеся в клинических рекомендациях, пополнять эти знания и использовать их в процессе принятия решений. Модуль обеспечивает следующие возможности: а) создание, редактирование, добавление или удаление шаблонов клинических рекомендаций; б) ввод неограниченного количества шаблонов клинических рекомендаций; в) ввод шаблонов клинических рекомендаций с нормами и стандартами оказания медицинской помощи посредством форм ввода данных, содержащих такие свойства информации как сущность и атрибуты; г) добавление и редактирование структуры онтологии клинических рекомендаций посредством добавления/удаления связей между сущностями посредством соответствующего редактора; д) визуализированное предоставление данных клинических рекомендаций с возможностью их редактирования, добавления или удаления посредством простых действий. Модуль содержит конструктор онтологии, который позволяет создавать и изменять структуру знаний, содержащихся в базе знаний.

При помощи конструктора онтологии можно создавать, изменять и удалять сущности базы знаний. После создания сущности можно сформировать конкретную клиническую рекомендацию для определённого заболевания, содержащую сведения о профилактике, диагностике, лечении заболеваний и реабилитации после выздоровления или достижения ремиссии. Каждую сущность можно связать с другой сущностью. При помощи отношений формируется структура онтологии, например, клиническую рекомендацию посредством отношений можно связать с определённым видом лечения, медикаментами, которые будут использованы в процессе лечения, процедурами и дополнительными обследованиями. Создаваемая клиническая рекомендация содержит атрибуты, каждый из которых может быть использован для поиска рекомендации специалистом.

Модуль интеллектуальной поддержки принятия решений

В рамках модуля реализованы следующие функциональные возможности: а) предоставление информации о способах лечения или способах минимизации риска развития онкологических заболеваний пациента в виде встречной сцены рекомендаций; б) предоставление детальной информации о рекомендуемых пациенту медикаментах, их дозировках и режимах введения; в) предоставление информации о назначаемых пациенту дополнительных обследованиях, которые необходимо будет пройти; г) предоставление информации как в текстовом, так и в графическом виде.

Семантическая сеть для представления онтологии клинических рекомендаций содержит описание клинической картины заболевания и позволяет, на основании предоставленной пользователем информации о симптомах заболевания, выдавать адресную клиническую рекомендацию, содержащую сведения о профилактике, диагностике и лечении заболевания. Доступ к формируемым рекомендациям может получить как медицинский специалист, так и непосредственно наблюдаемый пациент.

Поиск клинической рекомендации для врача-онколога производится на основе описания клинической картины посредством единовременного заполнения данных. Также врачу доступен поиск и сортировка рекомендаций в зависимости от статуса, сферы действия, уровня действия, типа специалиста (например, можно осуществить поиск только по действующим международным рекомендациям в области онкологии, предназначенным для врачей, специализирующихся по онкологическим заболеваниям в области органов грудной полости).

Пациент или медицинский специалист с малым опытом или стажем может осуществить поиск необходимой клинической рекомендации путем работы с интерактивной анкетой — вы-

бирается вид обследования, в зависимости от которого выделяются ключевые данные, по которым будет проводиться анализ. Затем пациент описывает клиническую картину в формате анкетирования, а по окончании всех итераций (повторений) формируется некая клиническая картина, в соответствии с которой выдаётся встречная адресная клиническая рекомендация, содержащая перечень типов назначаемого лечения, видов медикаментов их дозировках и режимах использования, а так же процедур и обследований, которые необходимо пройти.

Результаты апробации полученных решений

Апробация программных инструментов была проведена в составе СПС на медицинских объектах Самарского региона в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике. В рамках модуля онтологии клинических рекомендаций при помощи конструктора онтологии врачами-онкологами было произведено создание и изменение структуры и содержимого базы знаний посредством добавления и редактирования сущностей, атрибутов сущности, связей между сущностями. Результатом стало создание сущности базы данных. В рамках модуля интеллектуальной поддержки принятия решений в формате анкетирования была описана клиническая картина заболевания пациента и в соответствии с этой картиной распределенная система популяционного скрининга выдала встречную адресную клиническую рекомендацию. По результатам апробации был отмечен высокий потенциал СПС как инструмента автоматизации процессов в области медицины и поддержки специалистов в медицинской практике.

Выводы

Описанные в настоящей статье инструменты по созданию баз медицинских знаний и интеллектуальной поддержки принятия решений на основе интерактивной работы с такими базами знаний являются важной составляющей частью решения проблем увеличения объемов медицинских данных и оптимизации нагрузки на высокоспециализированных медицинских специалистов. Особую ценность данные решения представляют для области формируемых сейчас во всем мире программ, направленных на раннее выявление и предупреждение развития заболеваний, так как данная область связана с расширением контингента обследуемых ввиду необходимости выявления скрытых признаков или установления факторов риска заболеваний. Разработанные решения могут найти применение в рамках частных задач, таких как снижение нагрузки на медицинских специалистов, кроме того, в составе интеллектуальных систем, могут быть направлены на внедрение эффективных программ популяционного скрининга по различным видам заболеваний, в частности онкологическим.

Настоящая работа проводится при финансовой поддержке государства в лице Минобрнауки России в рамках проекта RFMEFI57814X0008

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Barchuk A.A., Podolsky M.D., Gaidukov V.S. et al. Intelligent distributed system of population cancer screening // Voprosy onkologii. – 2015. – Vol. 61. – № 4. – P. 517-522.
2. Barchuk A.A., Podolsky M.D., Tarakanov S.A. et al. Automated identification, interpretation and classification of focal changes in the lungs on the images obtained at computed tomography for lung cancer screening // Voprosy onkologii. – 2015. – Vol. 61. – № 6. – P. 913-919.
3. Brook R.H., Vaiana M.E. Using the Knowledge Base of Health Services Research to Redefine Health Care Systems // Journal of General Internal Medicine. – 2015. – Vol. 30. – № 10. – P. 1547-1556.
4. Budovec J.J., Lam C.A., Kahn C.E.Jr. Informatics in radiology: radiology gamuts ontology: differential diagnosis for the Semantic Web // Radiographics. – 2014. – Vol. 34. – № 1. – P. 254-264.
5. Griffon N., Charlet J., Darmoni S. Knowledge representation and management: towards an integration of a semantic web in daily health practice // Yearbook of medical informatics. – 2013. – № 8. – P. 155-158.
6. Jafarpour B., Abidi S.R., Abidi S.S. Exploiting Semantic Web Technologies to Develop OWL-Based Clinical Practice Guideline Execution Engines // IEEE J Biomed Health Inform. – 2016. – Vol. 20. – № 1. – P. 388-398.
7. Jing X., Kay S., Marley T. et al. Integration of an OWL-DL knowledge base with an EHR prototype and providing customized information // Journal of Medical Systems. – 2014. – Vol. 38. – № 9. – P. 1-14.
8. Livingston K.M., Bada M., Baumgartner WA Jr, Hunter LE. KaBOB: ontology-based semantic integration of biomedical databases // BMC Bioinformatics. – 2015. – Vol. 16. – № 126. – 21 p.
9. Liyanage H., Krause P., De Lusignan S. Using ontologies to improve semantic interoperability in health data // Journal of Innovation in Health Informatics. – 2015. – Vol. 22. – № 2. – P. 309-315.
10. Machado C.M., Rebholz-Schuhmann D., Freitas A.T. et al. The semantic web in translational medicine: current applications and future directions // Briefings in bioinformatics. – 2015. – Vol. 16. – № 1. – P. 89-103.
11. Mohammed O., Benlamri R. Developing a semantic web model for medical differential diagnosis recommendation // Journal of Medical Systems. – 2014. – Vol. 38. – № 10. – P. 1-18.
12. Panahiazar M., Taslimitehrani V., Jadhav A., et al. Empowering Personalized Medicine with Big Data and Semantic Web Technology: Promises, Challenges, and Use Cases // Proceedings of the 2014 IEEE International

Conference on Big Data, IEEE Big Data 2014, Oct. 2014. – 2015. – P. 790-795.
13. Silverman J.D., Paul N.S., Siewerdsen J.H. Investigation of lung nodule detectability in low-dose 320-slice computed tomography // Med Phys. – 2009. – Vol. 36. – № 5. – P. 1700-1710.
14. Sone S., Hanaoka T., Ogata H. et al. Small peripheral lung carcinomas with five-year post-surgical follow-up: assessment by semi-automated volumetric measurement of tumour size, CT value and growth rate on TSCT // Eur Radiol. – 2011. – Vol. 22. – № 1. – P. 104-119.
15. Wang Z., Sagotsky J., Taylor T., et al. Accelerating cancer systems biology research through Semantic Web technology // Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine. – 2013. – Vol. 5. – № 2. – P. 135-151.
16. Wu H., Yamaguchi A. Semantic Web technologies for the big data in life sciences // Bioscience trends. – 2014. – Vol. 8. – № 4. – P. 192-201.
17. Xu D.M., van Klaveren R.J., de Bock G.H. et al. Role of baseline nodule density and changes in density and nodule features in the discrimination between benign and malignant solid indeterminate pulmonary nodules // European Journal of Radiology. – 2009. – Vol. 70. – № 3. – P. 492-498.
18. Zhang L., Yankelevitz D.F., Carter D. et al. Internal Growth of Nonsolid Lung Nodules: Radiologic-Pathologic Correlation // Radiology. – 2012. – Vol. 263. – № 1. – P. 279-286.

Поступила в редакцию 29.11.2016 г.

A.A. Barchuk[2,3], V.S. Gaidukov[1], A.M. Belyaev[2,3], A.I. Arseniev[2], V.I. Kuznetsov[1], Yu.I. Komarov[2], V.I. Satikov[1], S.A. Tarakanov[1], S.V. Kanaev[2], A.V. Nefedova[2], A.V. Chernaya[2]

The use of ontology in screening for cancer

[1]Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics
[2]N.N. Petrov Research Institute of Oncology
[3]I.I. Mechnikov North-West State Medical University
St. Petersburg

One of the most important problems of modern medicine, which, in particular, precludes the effective implementation of new diagnostic methods such as population screening, is the steady increase of volumes of important medical data, as well as insufficient attention to the analysis of the dynamics of the patients' condition. These problems can be solved by the information support of medical specialist in the process of research and in the formation of recommendations for further management of patients. In the study, we examined the possible ways of solving these problems through the development of software tools for creation of knowledge bases of recommendations for monitoring and treatment of various diseases, as well as intelligent decision support by the example of cancer. The results of tests of these solutions allow speaking about their effectiveness and applicability in clinical practice.

Key words: oncology, knowledge base, ontology, semantic networks, decision support, big data, population screening

©Коллектив авторов, 2017
УДК 616.24-006

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

А.А. Барчук[2], М.Д. Подольский[1], А.М. Беляев[2,5], И.Ю. Коцюба[1], Н.Ф. Гусарова[1], В.А. Трофимов[1], П.Д. Виноградов[1], В.С. Гайдуков[1], В.И. Кузнецов[3], В.М. Мерабишвили[2], А.С. Барчук[2,5], А.В. Атрощенко[4], М.В. Харитонов[4], А.В. Нефедова[2], Ю.И. Комаров[2], А.И. Арсеньев[2,5], С.В. Канаев [2], С.А.Тараканов[1]

Автоматизированная диагностика в популяционном скрининге рака легкого

[1]ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики»,
[2]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
[3]ООО «Конструкторское бюро современных технологий Санкт-Петербургского Государственного Университета ИТМО»,
[4]ГБУЗ «Онкологический диспансер Московского района»,
[5]ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

В современной онкологии врачи постоянно сталкиваются с необходимостью обработки большого потока гетерогенных данных диагностических исследований. Возможные ошибки в определении характера и степени распространения опухолевого процесса неизбежно снижают эффективность лечения и повышают неоправданные затраты на него. Для уменьшения нагрузки на врачей в настоящее время разрабатываются различные компьютеризированные решения, основанные на методах, или алгоритмах, машинного обучения. Была осуществлена попытка оценить эффективность тринадцати методов машинного обучения в задачах классификации образцов патологической ткани при злокачественных процессах органов грудной полости на основе уровней экспрессии генов. Для предварительного исследования был выбран доступный и открытый набор данных молекулярно-генетического состава групп опухолей двух типов: аденокарциномы легкого и мезотелиомы. Эффективность методов машинного обучения оценивалась по коэффициенту корреляции Мэтьюса и площадью под характеристической (ROC) кривой. Наилучшую эффективность продемонстрировали два метода: байесовская логистическая регрессия и дискриминационный полиномиальный наивный байесовский классификатор. Все методы были достаточно эффективны при автоматической дискриминации двух типов опухолей, а результаты подтверждали применимость методов машинного обучения при решении задач морфологической классификации опухолей. В дальнейшем будет проведен аналогичный анализ диагностической ценности методов для других злокачественных новообразований, дифференциальный морфологический диагноз при которых более сложен. Использование данных методик возможно и при других диагностических исследованиях, в том числе для анализа изображений компьютерной томографии при дифференциальной диагностике узлов легкого.

Ключевые слова: автоматизированная диагностика, рак легких, ROC кривая, большие данные, классификаторы, машинное обучение

Введение

Рак легкого остается одной из главных проблем противораковой борьбы. Ежегодно в мире раком легкого заболевает не менее 1,5-2,0 миллионов человек [10]. В структуре онкологической заболеваемости мужского населения многих стран рак легкого занимает 1 место [10].

Ежегодно в России регистрируется не менее 60 тыс. (60351–2015 г.) новых случаев рака легкого. За последние 10 лет зарегистрирован рост абсолютных чисел на 4,7%. Стандартизованные показатели заболеваемости раком легкого среди мужского населения снизились на 16,2%, среди женского возросли на 11,2%. Уровни грубых и стандартизованных показателей заболеваемости мужчин и женщин в среднем по России и Северо-Западном Федеральном округе близки (табл. 1) [1,2].

Очевидно, что отдалённые результаты лечения онкологических заболеваний непосредственно зависят от своевременности диагностики и начала реализации противоопухолевых мероприятий. При этом от адекватного и точного определения морфологического типа злокачественного новообразования (ЗН) напрямую зависят эффективность лечения, предиктивные и прогностические факторы. Например, при местнораспространенной злокачественной мезотелиоме

Таблица 1. Динамика абсолютных чисел, «грубых» и стандартизованных показателей заболеваемости населения России раком легкого [1]

	2005	2010	2014	2015
Мужчины				
Абс. числа	47884	46407	46224	48139
На 100 тыс. мужского населения «грубый» показатель	72,75	70,70	68,29	70,97
Стандартизованный показатель (мировой стандарт)	57,62	53,97	48,78	49,88
Женщины				
Абс. числа	9746	10578	11461	12212
На 100 тыс. женского населения «грубый» показатель	12,80	13,87	14,61	15,54
Стандартизованный показатель (мировой стандарт)	6,68	7,13	7,30	7,77

плевры (ЗМП) оптимальным является алгоритм мультимодального лечения с экстраплевральной пневмонэктомией и химиолучевой терапией, в то время как в лечении первичной аденокарциномы легкого с поражением плевры возможны варианты с применением таргетной терапии [27].

На современном этапе морфологический диагноз все больше опирается на молекулярно-генетический состав опухоли, определяемый широким спектром методик [23]. В частности, используется гибридизация на олигонуклеотидном микрочипе [6, 17] с последующей алгоритмической обработкой, что позволяет оценить уровень экспрессии генов в исследуемом образце. Поскольку изменения профилей экспрессии в сравниваемых образцах, как правило, невелики, данный метод в чистом виде может значительно усложнить дифференциальную диагностику опухолей. Для решения этой проблемы может использоваться двухстадийная алгоритмическая процедура – 1) выделение сравнительно небольшой группы генов, наиболее репрезентативных для определения морфологического типа опухоли, и 2) собственно классификация с использованием именно этой группы [17]. Но в последние годы, на фоне эволюции вычислительной техники появилась возможность использования алгоритмов, выполняющих одновременную статистическую обработку уровней экспрессии всех генов образца. Такой подход носит название Machine Learning (ML, «машинное обучение»). В исследовании, опубликованном в 2006 г. J.A. Cruz, D.S. Wishart [13], показано, что алгоритмы ML могут быть использованы для существенного (15-25%) улучшения точности постановки первичного диагноза, случаев рецидива и установки посмертного диагноза при аутопсии.

Для того, чтобы алгоритмы ML начали предугадывать тип ЗН, их необходимо подготовить (натренировать) с помощью обучающего набора данных: 1) предоставить алгоритму открытые данные образцов с заранее известными и верифицированными различными методами диагнозами; 2) проверить результат на опытном образце с неизвестными данными; 3) уточнить объем ошибок; 4) разработать способы предотвращения ошибок.

Целью настоящего исследования является экспериментальная проверка эффективности тринадцати алгоритмов машинного обучения (ML) при решении задач определения морфологического типа опухоли на основе данных об уровне экспрессии генов.

Материалы и методы

Основная задача исследования было изучить точность постановки дифференциального диагноза мезотелиомы плевры или аденокарциномы легкого при использовании алгоритмов ML на основе экспрессии генов. Исследование эффективности тринадцати алгоритмов ML было проведено на основе имеющейся в открытом доступе базы данных экспрессии генов образцов опухолей с известным диагнозом [34] от Harvard Medical School и Brigham and Women's Hospital, Бостон, Массачусетс, США. Образцы были собраны и заморожены во время хирургических операций пациентов в период 1993 — 2001 гг. База данных содержит результаты оценки экспрессии генов 181 образцов — среди них 31 образец злокачественной мезотелиомы плевры и 150 образцов аденокарциномы легкого. Образцы разбиты на два набора: обучающий (по шестнадцать образцов каждого типа опухоли) и тестовый (оставшиеся 149 образцов). Каждый образец описан уровнями экспрессии 12 533 генов. Подробные данные о методике определения экспрессии генов представлены в оригинальных работах создателей базы данных [6, 17].

Отбор производился среди следующих алгоритмов ML: 1) Байесовская логистическая регрессия (Bayesian logistic regression) [15]; 2) дерево решений (Decision trees) [30]; 3) дискриминационный полиномиальный наивный байесовский классификатор (Discriminative Multinomial Naive Bayes classifier) [3]; 4) конъюнктивный метод (Conjunctive rule) [21]; 5) линейная логистическая регрессионная модель (Logistic regression model trees) [22]; 6) метод ближайших соседей (k-Nearest Neighbors) [24]; 7) метод локального взвешивания (Locally weighted learning) [20]; 8) перцептрон (Voted perceptron – лат. восприятие) [16]; 9) правило повторяющейся инкрементной обрезки ветвей для компенсации погрешности (RIPPER rule) [12]; 10) Решающий стамп (Decision Stump) [19]; 11) сеть радиально-базисных функций (Radial basis function network) [25]; 12) случайные распределения (Random forests) [9]; 13) усиление (Adaboost M1) [32].

В результате для каждого метода машинного обучения строится характеристическая (ROC) кривая, которая показывает зависимость доли верных положительных классификаций (чувствительность) от доли ложных положительных классификаций (специфичность).

Как один из критериев оценки эффективности методов машинного обучения был выбран показатель AUC (площадь под ROC кривой). Ввиду того, что диапазон допустимых значений по обеим осям лежит на замкнутом интервале: [0; 1], то максимальным значением площади под графиком ROC кривой может быть 1, что соответствует идеальному классифицированию. Чем выше показатель AUC, тем качественнее классификатор. При этом значение меньше 0,5 является неприемлемым, а результат является случайным. В данной работе проверялась статистическая гипотеза об отличии полученного значения от 0,5 путем оценки 95% доверительного интервала значения AUC каждого метода.

Вторым критерием оценки является коэффициент корреляции Мэтьюса (Matthews Correlation Coefficient —

MCC). Данный показатель, основываясь на количестве истинных положительных, ложноположительных, истинных отрицательных и ложно-отрицательных заключений, показывает уровень возможностей дифференциальной диагностики выбранного метода по шкале от «-1» до «1»; где «1» соответствует идеальному методу, «0» – случайному значению, а «-1» − постоянным ошибкам [4].

Результаты

В целом все методы машинного обучения показали значения AUC больше 0,5 (таб. 1, рис. 1). Набор данных был обработан с помощью пакета машинного обучения Weka (версия 3.6.12 stable) [18] для языка программирования Java (версия SE 8 Update 40). Пакет машинного обучения, в котором представлены реализации тринадцати исследуемых алгоритмов, и библиотека для визуализации графиков были интегрированы в конечную программу с помощью приложения, написанного с использованием системы сборки «gradle» (версия 2.3 stable). Авторами статьи было разработано приложение, которое считывает информацию из набора данных, анализирует его с использованием выбранных алгоритмов и выводит ROC кривые на общих графиках.

Указанные значения AUC и MCC получены с учетом 95% доверительного интервала, значение которого обусловлено непараметрической оценкой для использованного в качестве несмещенного показателя вероятности ошибки

Таблица 2. Характеристики методов машинного обучения

№ п/п	Название метода	AUC [CI 95%]	MCC [CI 95%]
1	Байесовская логистическая регрессия	0,931 [0,924–0,938]	0,923 [0,918–0,928]
2	Дискриминационный полиномиальный наивный байесовский классификатор	0,993 [0,988–0,998]	0,882 [0,857–0,907]
3	Усиление	0,940 [0,931–0,949]	0,844 [0,801–0,887]
4	Линейная логистическая регрессионная модель	0,991 [0,981–1,001]	0,840 [0,788–0,892]
5	Перцептрон	0,923 [0,919–0,927]	0,801 [0,771–0,831]
6	Сеть радиально-базисных функций	0,944 [0,937–0,951]	0,803 [0,776–0,830]
7	Метод локального взвешивания	0,860 [0,809–0,911]	0,681 [0,609–0,753]
8	Дерево решений	0,860 [0,710–1,010]	0,674 [0,641–0,707]
9	Метод ближайших соседей	0,721 [0,642–0,800]	0,662 [0,643–0,681]
10	Решающий стамп	0,823 [0,771–0,875]	0,651 [0,634–0,668]
11	Правило повторяющейся инкрементной обрезки ветвей для компенсации погрешности	0,822 [0,643–1,001]	0,653 [0,611–0,695]
12	Конъюнктивный метод	0,790 [0,680–0,900]	0,623 [0,601–0,645]
13	Случайные распределения	0,994 [0,985–1,003]	0,551 [0,459–0,643]

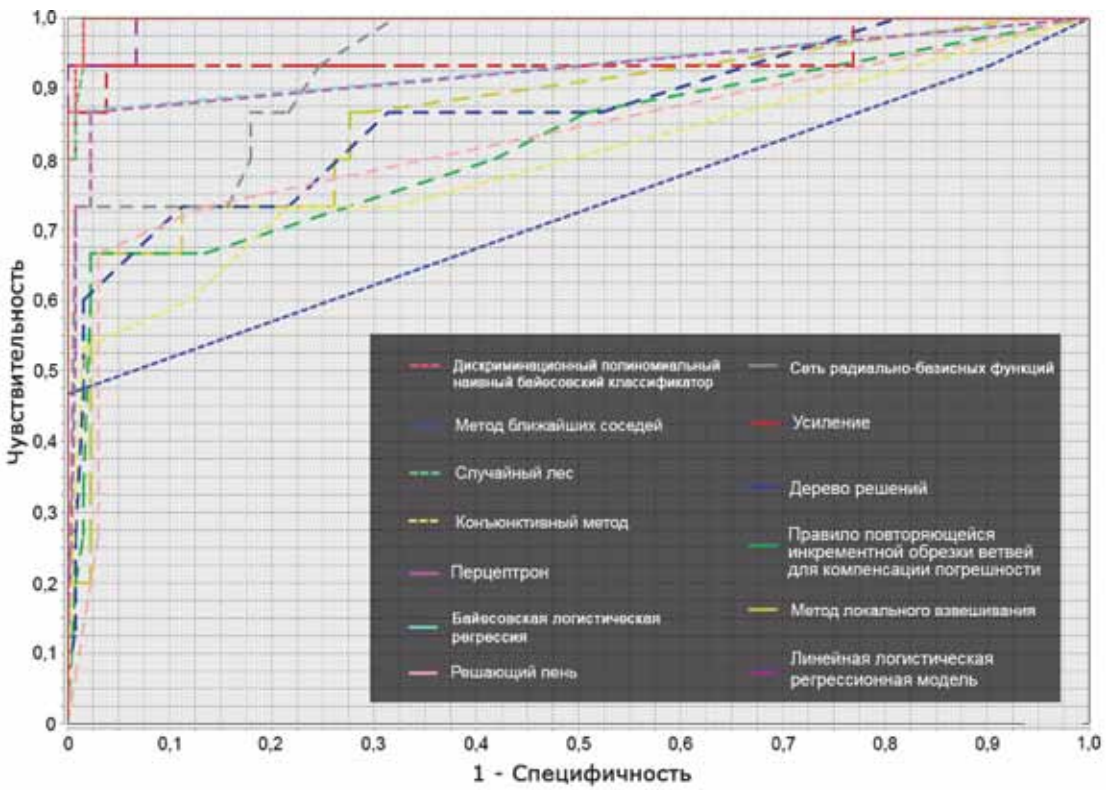


Рис. 1. ROC кривые для тринадцати методов машинного обучения

скользящего контроля, с осуществлением 20 операций разбиения. Среди тринадцати исследованных методов машинного обучения наилучшие результаты показали Байесовская логистическая регрессия (AUC 0,931 и MCC 0,923) и дискриминационный полиномиальный наивный байесовский классификатор (AUC 0,993 и MCC 0,882). За ними по шкале эффективности расположились с аналогичными показателями MCC линейная логистическая регрессионная модель (AUC 0,991 и MCC 0,840) и усиление (AUC 0,940 и MCC 0,844).

Обсуждение

В нашей работе для оценки качества дифференциальной диагностики мы использования площадь по характеристической кривой (AUC) и коэффициент корреляции Мэтьюса (MCC). Результаты, показавшие высокую эффективность Байесовской логистической регрессии, согласуются с результатами исследования R.G. Ramani и S.G. Jacob (2013г.), в котором Байесовские классификаторы продемонстрировали наилучшую точность при классификации мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легких [29]. В предыдущем исследовании авторов настоящей статьи оценивалась другие алгоритмы классификации [28], при этом «метод опорных векторов» [14] показал наилучшую эффективность (AUC 0,99 и MCC 0,97) на том же самом наборе данных.

Очевидно, эффективность методов машинного обучения во многом зависит от конкретных обучающих и обучаемых выборок данных. При этом для дифференцировки данных используются и другие методы математической обработки, однако эффективность их несколько ниже. Например, статистическая обработка с использованием алгоритмов линейного дискриминантного анализа информации об экспрессии генов позволила добиться диагностической точность лишь в 43–70%. Некоторые авторы [17] вместо анализа коэффициентов AUC и MCC в качестве критерия оценки используют отношение числа верно классифицированных образцов к общему числу исследованных образцов. Данный подход заведомо несет в себе статистическую неточность, так как не позволяет оценить число ложноположительных результатов на фоне большого числа верно диагностированных заболеваний (истиноположительных результатов).

Описанные в данной работе методы могут быть использованы при обработке большого объема данных и выборок, описывающих различные характеристики заболевания, в частности, в условиях популяционного скрининга онкологических заболеваний [5, 33]. В частности, целесообразность использования методов машинного обучения, как вспомогательных инструментов, облегчающих процесс принятия диагностических решений в настоящее время изучается нами при анализе изображений полученных при компьютерной томографии, эндоскопических изображений и данных анализа выдыхаемого воздуха [26, 31].

Анализ литературы последних лет также демонстрирует планомерное увеличение количества публикаций, посвященных анализу различных медицинских статистических показателей и изображений с помощью компьютеризованных решений [7, 8], что подтверждает общую тенденцию применимости методов машинного обучения в задачах дифференциальной диагностики онкологических заболеваний при наличии большого объема данных. Несомненно это поможет оптимизировать трудовые затраты, уменьшить нагрузку на узких специалистов, снизить стоимость организации программ скрининга онкологических заболеваний и повысить их качество.

Настоящая работа поддержана Минобрнауки России в рамках проекта RFMEFI57814X0008

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена- филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с.
2. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге и других административных территориях Северо-Западного федерального округа России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость, больных). Экспресс-информация. Второй выпуск / под ред. А.М. Беляева, Г.М. Манихаса, В.М. Мерабишвили. – СПб.: Т8 Издательские технологии, 2016. – 208 с.
3. Aref A., Tran T. Using ensemble of Bayesian classifying algorithms for medical systematic reviews // Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics). – 2014. – Vol. 8436 LNAI. – P. 263-268.
4. Baldi P., Brunak S., Chauvin Y. et al. Assessing the accuracy of prediction algorithms for classification: an overview // Bioinformatics. – 2000. – Vol. 16. – № 5. – P. 412–424.
5. Barchuk A.A., Podolsky M.D., Gaidukov V.S. et al. Intelligent distributed system of population cancer screening // Voprosy onkologii. – 2015. – Vol. 61. – № 4. – P. 517–522.
6. Bhattacharjee A., Richards W.G., Staunton J. et al. Classification of human lung carcinomas by mRNA expression profiling reveals distinct adenocarcinoma subclasses // PNAS. – 2001. – Vol. 98. – № 24. – P. 13790–13795.

7. Brady S.M., Highnam R., Irving B., Schnabel J.A. Oncological image analysis // Medical Image Analysis. – 2016. – Vol. 33. – P. 7–12.
8. De Bruijne M. Machine learning approaches in medical image analysis: From detection to diagnosis // Medical Image Analysis. – 2016. – Vol. 33. – P. 94–97.
9. Cai Z., Xu D., Zhang Q. et al. Classification of lung cancer using ensemble-based feature selection and machine learning methods // Mol. BioSyst. – 2015. – Vol. 11. – № 3. – P. 791–800.
10. Cancer incidence in Five Continents Vol. X / Ed. D. Forman. F. Btay, D.H. Brewster, C. Gombe Mbalawa, B. Kohler, M. Pineros, E. Steliarova-Foucher, R. Swaminathan and J. Ferlay. IARC Scientific Publication №164. – Lyon, 2014. – 1365 p.
11. Cheng P., Cheng Y., Li Y. et al. Comparison of the Gene Expression Profiles Between Smokers With and Without Lung Cancer Using RNA-Seq // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2012. – Vol. 13. – № 8. – P. 3605–3609.
12. Cohen W.W. Fast Effective Rule Induction // Proceedings of the Twelfth International Conference on Machine Learning. California. – 1995. – P. 115–123.
13. Cruz J.A., Wishart D.S. Applications of machine learning in cancer prediction and prognosis // Cancer Inform. – 2006. – Vol. 2. – P. 59-77.
14. Devi A.V., Devaraj D., Venkatesulu M. Gene expression data classification using Support Vector Machine and mutual information-based gene selection // Procedia Computer Science. – 2014. – Vol. 47. – P. 13–21.
15. Dumouchel W. Multivariate bayesian logistic regression for analysis of clinical study safety issues // Statistical Science. – 2012. – Vol. 27. – № 3. – P. 319–339.
16. Freund Y., Schapire R.E. Large margin classification using the perceptron algorithm // Machine Learning. – 1999. – Vol. 37. – № 3. – P. 277–296.
17. Gordon G.J., Jensen R.V., Hsiao L.-L. et al. Translation of Microarray Data into Clinically Relevant Cancer Diagnostic Tests Using Gene Expression Ratios in Lung Cancer and Mesothelioma // Cancer Res. – 2002. – Vol. 62. – № 17. – P. 4963-4967.
18. Hall M., Frank E., Holmes G. et al. The WEKA data mining software: an update // SIGKDD Explorations. – 2009. – Vol. 11. – № 1. – P. 10–18.
19. Hosseinzadeh F., Ebrahimi M., Goliaei B., Shamabadi N. Classification of lung cancer tumors based on structural and physicochemical properties of proteins by bioinformatics models // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7. – № 7.
20. Jiang L., Cai Z., Zhang H., Wang D. Naive Bayes text classifiers: A locally weighted learning approach // Journal of Experimental and Theoretical Artificial Intelligence. – 2013. – Vol. 25. – № 2. – P. 273–286.
21. Kohli R., Krishnamurti R., Jedidi K. Subset-conjunctive rules for breast cancer diagnosis // Discrete Applied Mathematics. – 2006. – Vol. 154. – № 7. – P. 1100–1112.
22. Landwehr N., Hall M., Frank E. Logistic model trees // Machine Learning. – 2005. – Vol. 59. – № 1–2. – P. 161–205.
23. Liu M., Pan H., Zhang F. et al. Screening of Differentially Expressed Genes among Various TNM Stages of Lung Adenocarcinoma by Genomewide Gene Expression Profile Analysis // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2013. – Vol. 14. – № 11. – P. 6281–6286.
24. Murphy K., Van G., Schilham A.M.R. et al. A large-scale evaluation of automatic pulmonary nodule detection in chest CT using local image features and k-nearest-neighbour classification // Medical Image Analysis. – 2009. – Vol. 13. – № 5. – P. 757–770.
25. Naveen N., Ravi V., Rao C.R. Rule extraction from differential evolution trained radial basis function network using genetic algorithms. – 2009. – P. 152–157.
26. Orozco H.M., Villegas O.O.V., Sánchez V.G.C. et al. Automated system for lung nodules classification based on wavelet feature descriptor and support vector machine // BioMedical Engineering OnLine. – 2015. – Vol. 14. – № 1. – P. 9.
27. Pass H.I. Malignant Pleural Mesothelioma: Surgical Roles and Novel Therapies // Clinical Lung Cancer. – 2001. – Vol. 3. – № 2. – P. 102–117.
28. Podolsky M.D., Barchuk A.A., Kuznetcov V.I. et al. Evaluation of machine learning algorithm utilization for lung cancer classification based on gene expression levels // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2016. – Vol. 17. – № 2. – P. 835–838.
29. Ramani R.G., Jacob S.G. Improved Classification of Lung Cancer Tumors Based on Structural and Physicochemical Properties of Proteins Using Data Mining Models // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8. – № 3. – P. e58772.
30. Rouhi R., Jafari M. Classification of benign and malignant breast tumors based on hybrid level set segmentation // Expert Systems with Applications. – 2016. – Vol. 46. – P. 45-59.
31. Sun T., Wang J., Li X. et al. Comparative evaluation of support vector machines for computer aided diagnosis of lung cancer in CT based on a multi-dimensional data set // Computer Methods and Programs in Biomedicine. – 2013. – Vol. 111. – № 2. – P. 519-524.
32. Wang C.-W., Yu C.-P. Automated morphological classification of lung cancer subtypes using H&E tissue images // Machine Vision and Applications. – 2013. – Vol. 24. – № 7. – P. 1383–1391.
33. Yoo C., Ramirez L., Liuzzi J. Big data analysis using modern statistical and machine learning methods in medicine // International Neurourology Journal. – 2014. – Vol. 18. – № 2. – P. 50–57.
34. Data Repository — Lung Cancer [Electronic resource]. URL: http://datam.i2r.a-star.edu.sg/datasets/krbd/LungCancer/LungCancer-Harvard2.html (accessed: 23.09.2016).

Поступила в редакцию 16.12.2016 г.

A.A. Barchuk[2], M.D. Podolsky[1], A.M. Belyaev[2,5], I.Yu. Kotsyuba[1], N.F. Gusarova[1], V.A. Trofimov[1], P.D. Vinogradov[1], V.S. Gaidukov[1], V.I. Kuznetsov[3], V.M. Merabishvili[2], A.S. Barchuk[2,5], A.V. Atroshchenko[4], M.V. Kharitonov[4], A.V. Nefedova[2], Yu.I. Komarov [2], A.I. Arseniev[2,5], S.V. Kanaev[2], S.A. Tarakanov[1]

Automated diagnosis in a population-based screening for lung cancer

[1]Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics
[2]N.N. Petrov Research Institute of Oncology
[3]Limited liability company «Saint-Petersburg State University ITMO Design Bureau of Modern Technologies»
[4]Oncology Dispensary of the Moscow District
[5]I.I. Mechnikov North-West State Medical University St. Petersburg

Oncologists nowadays are faced with big amount of heterogeneous medical data of diagnostic studies. Possible errors in determining the nature and extent of spread the tumor process will inevitably reduce the effectiveness of treatment and increase the unnecessary costs to it. To reduce the burden on clinicians, various computer-aided solutions based on machine learning algorithms are being developed. We made an attempt to evaluate effectiveness of thirteen machine learning algorithms in the tasks of classification of pathologic tissue samples in cancerous thorax based on gene expression levels. For a preliminary study we used open data set of molecular genetics composition of lung adenocarcinoma and pleural mesothelioma. Effectiveness of machine learning algorithms was evaluated by Matthews correlation coefficient and Area Under ROC Curve. Best results were showed by two methods: Bayesian logistic regression and Discriminative Multinomial Naive Bayes classifier. Nevertheless, all of the methods were effective at automatic discrimination of two types of cancer. That proves machine learning algorithms are applicable in lung cancer classification. In the future studies it will be carried out a similar analysis of the diagnostic value of methods for other malignancies with more complex differential morphological diagnosis. Similar methods can be applied to other diagnostic studies including computerized tomography image analysis in the differential diagnosis of lung nodules.

Key words: computer-aided diagnosis, lung cancer, ROC curve, big data, classifiers, machine learning

©Коллектив авторов, 2017
УДК 616.5-006.81:314.4

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

В.М. Мерабишвили

Злокачественная меланома. Эпидемиология, аналитические показатели эффективности деятельности онкологической службы (популяционное исследование)

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Злокачественная меланома кожи (ЗМК) составляет среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) в России менее 2% (1,74%), но это более 10000 (10236-2015) новых случаев. Важно контролировать тенденцию динамики заболеваемости и смертности от этой причины. С 1995 по 2015 гг. число первичных случаев ЗМК возросло более, чем в 2 раза в абсолютных числах и «грубых» показателях. Несколько меньший прирост показывают стандартизованные показатели – 62,5% у мужчин и 70,2% у женщин.

Ежегодно в России погибают от ЗМК 3670 человек (2015), что составляет от всех умерших от рака 1,2%.

За последние годы, в основном, сохранились ранее выявленные закономерности: более низкие показатели удельного веса выявленных в ранних стадиях среди лиц в пожилых и старческих возрастах и меньшая доле в этой группе получивших специальное лечение. Вместе с тем, выявлено изменение детальной структуры заболеваемости женщин, где в настоящее время ведущей локализацией ЗМК являются не нижние конечности, а спина. Улучшился индекс достоверности учета, однако официальная статистика распределения больных по стадиям заболевания существенно искажена (завышен удельный вес ранних стадий от реальных величин). Существенно улучшен показатель одногодичной летальности и выживаемости.

Ключевые слова: злокачественная меланома кожи, заболеваемость, смертность, индекс достоверности учета, стадии, гистология

Меланома (синонимы: злокачественная меланома, меланобластома, меланокарцинома, меланоцитома, невокарцинома, меланомалигнома) представляет собой одну из наиболее злокачественных опухолей, развивающихся, как правило, из клеток, образующих пигмент меланин [21].

Злокачественная меланома встречается в любых органах и тканях, но чаще всего она поражает кожу. Как отмечают В.В. Анисимов с соавторами, 90% всех злокачественных меланом приходится на кожу, около 7% на глаза, около 3% на наружные половые органы и менее 1% на нижнеампулярный рак прямой кишки [1,2].

По материалам базы данных ПРР Санкт-Петербурга ЗМК тоже составляет 90%, и 7,8% приходится на ЗНО глаза и его придаточного аппарата (табл. 1).

Таблица 1. Ранговое распределение злокачественной меланомы в базе данных Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга за период с 1994 по 2014 гг. (по локализациям опухолей)

ВСЕГО	6577, в том числе	%
С43 Злокачественная меланома	5931	90,17
С69 ЗНО глаза и его придаточного аппарата	447	6,79
С19-21 ЗНО прямой кишки	49	0,74
С44,46.0 ЗНО кожи	32	0,48
С51 ЗНО вульвы	32	0,48
С80 ЗНО без уточненной локализации	11	0,16
С 33,34 ЗНО трахеи, бронхов, легкого	9	0,13
С30,31 ЗНО полостей носа, среднего уха	8	0,12
С 46.1,3,7-9,47,49 ЗНО соединительной и других мягких тканей	7	0,11
С05. ЗНО нёба	4	0,06
С23,24 ЗНО желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков	3	0,04
С31 ЗНО придаточных пазух	3	0,04
С32 ЗНО гортани	3	0,04
С53 ЗНО шейки матки	3	0,04
С03 ЗНО десны	2	0,03
Прочие	36	0,54

В настоящее время большую организационную и методическую работу по проблемам диагностики и лечения злокачественной меланомы и рака кожи осуществляет профессор Лев Вадимович Демидов, который явился инициатором подготовки ряда монографий по данной теме. Он является инициатором создания Российского Экспертного Совета по меланоме при Российском обществе клинической онкологии (RUSSCO).

Длительный период регистрация злокачественной меланомы кожи в стране проводилась

единой группой со всеми новообразованиями кожи, включавшей, в основном, базалиомы. По нашему предложению, Минздравом СССР с 1982 года злокачественная меланома кожи в государственной отчетности регистрируется отдельно.

В соответствии с МКБ-10 злокачественная меланома кожи (ЗМК) относится к рубрике С43, с подрубриками 0-9, данные по которым можно получить только из баз данных раковых регистров.

Известные факторы риска:

1. Воздействие ультрафиолетовых лучей.
2. Неоднократные солнечные ожоги (даже в раннем детстве).
3. Белый цвет кожи.
4. До 45 лет чаще болеют женщины, после 70 лет — мужчины.
5. Воздействие на кожу химических или биологических ожогов, вирусных инфекций, кожных болезней и других факторов.

Предраковые заболевания. Меланоз Дюбрея – старческий дерматоз. Биопсия при меланоме недопустима.

Пигментная ксеродерма — наследственно обусловленная повышенная чувствительность к УФ-лучам.

Углубленные клинико-морфологические особенности диагностики и лечения подногтевых меланом представлены в кандидатской диссертации Мяснянкина М.Ю., значения молекулярных факторов для прогноза течения меланомы кожи раскрыто в кандидатской диссертации Л.Х. Мухаматгалеевой, успешно защищенных в Ученом совете НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова [18,19]. Активная разработка клинико-морфологических и молекулярных исследований будет способствовать решению фундаментальных проблем борьбы с меланомой.

Роль экзогенных и эндогенных факторов в развитии меланомы кожи описана в статье профессора В.Г. Лемехова [13]. В различных странах заболеваемость населения злокачественной меланомой кожи (стандартизированный показатель) варьирует от 0,2–0,5 $^0/_{0000}$ в Индии, Тунисе и Турции, среди мужского и женского населения до более, чем 30,0 $^0/_{0000}$ – Австралия (рис. 1, 2) [22].

Заболеваемость

В среднем по России стандартизованный показатель заболеваемости населения злокачественной меланомой кожи составляет 4,39 $^0/_{0000}$, в Северо-Западном Федеральном округе – 5,80 $^0/_{0000}$, в Москве 3,97 $^0/_{0000}$, в Санкт-Петербурге – 7,17 $^0/_{0000}$ [9].

В таблице 2 представлена динамика заболеваемости населения России ЗНО меланомой кожи, отмечается постоянный и существенный рост всех видов показателей, однако они находятся на уровне ниже средних мировых, в том числе по столичным городам России и СЗФО РФ [3-9].

В табл. 3 и 4 представлено ранговое распределение этих показателей отдельно для мужчин и женщин.

Первое место в ранговом распределении заболеваемости ЗНО меланомы кожи (стандартизованный показатель — мировой стандарт) среди мужского населения заняла Сахалинская область — 8,0 $^0/_{0000}$, последующие места заняли Санкт-Петербург – 6,57 $^0/_{0000}$, Магаданская область — 6,47 $^0/_{0000}$ и Краснодарский край- 6,12 $^0/_{0000}$. Более 5,0 $^0/_{0000}$ имеют Ярославская область, Республика Крым и Северо-Западный ФО РФ, Курганская область и ряд других территорий (табл. 2). Минимальный уровень установлен для Чеченской республики, Якутии и Дагестана — менее 2,0 $^0/_{0000}$ [9].

Смертность

Ранговое распределение смертности населения от ЗМК представлено в табл. 5 (мужчины) и 6 (женщины). Максимальные стандартизованные показатели смертности (более 4,0 $^0/_{0000}$) приходятся на Магаданскую область и Ямало-Ненецкий А.О. В среднем по России этот показатель равен 1,74 $^0/_{0000}$, для Москвы – 2,01 $^0/_{0000}$, для Санкт-Петербурга – 2,3 $^0/_{0000}$. Ни одного случая смерти мужчин не зафиксировано в Калмыкии, Ингушетии, Чукотском АО и Еврейской АО. [9].

Таблица 2. Динамика абсолютных чисел, «грубых» и стандартизованных показателей заболеваемости населения России злокачественной меланомой кожи (С43) [3-9]

	1995	2000	2005	2010	2013	2014	2015	% прироста
Мужчины								
Абсолютное число	2005	2395	2768	3093	3390	3573	3976	98,3
«Грубый» показатель, $^0/_{0000}$	2,89	3,52	4,20	4,71	5,10	5,28	5,86	102,76
Стандартизованный показатель, $^0/_{0000}$	2,61	2,92	3,36	3,63	3,77	3,88	4,24	62,45
Женщины								
Абсолютное число	2984	3984	4467	5323	5584	5920	6260	109,78
«Грубый» показатель, $^0/_{0000}$	3,81	5,16	5,27	6,48	7,25	7,55	7,97	109,18
Стандартизованный показатель, $^0/_{0000}$	2,72	3,43	3,72	4,30	4,28	4,42	4,63	70,22

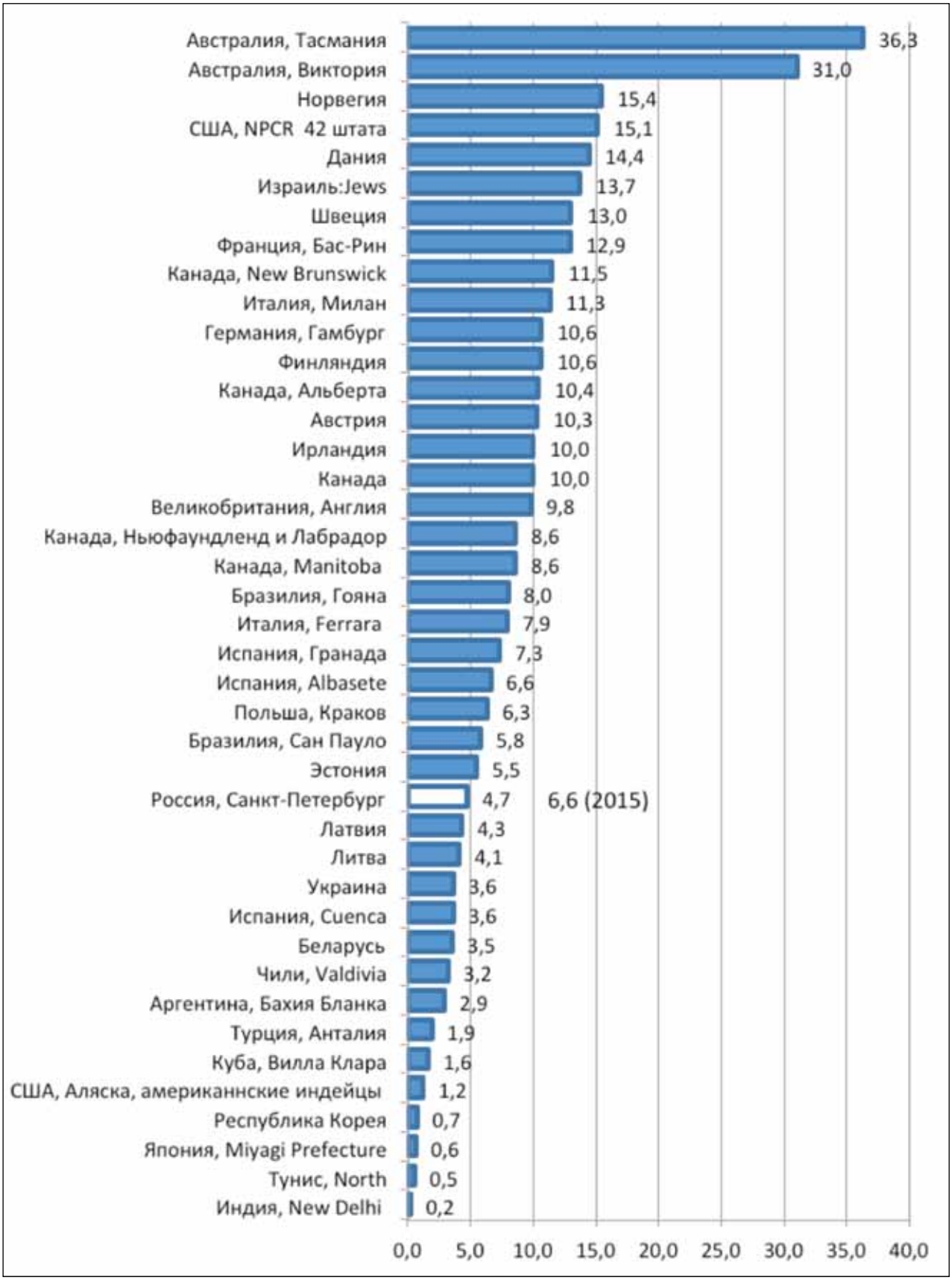


Рис. 1. Распределение стандартизованных показателей (мировой стандарт) заболеваемости мужского населения некоторых стран меланомой кожи (С43). "Рак на пяти континентах" Том X, Sci. publ. 164 [22]

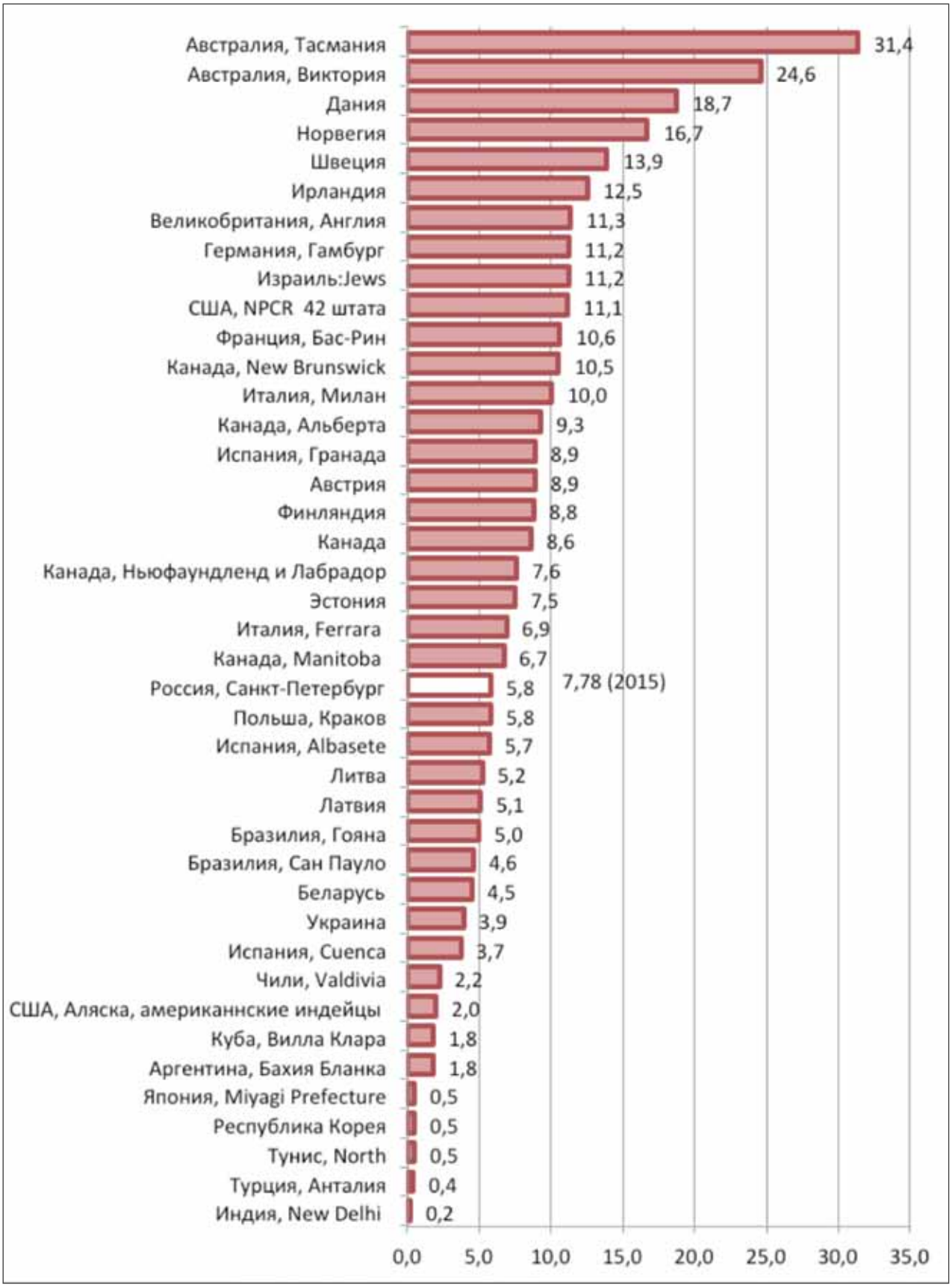


Рис. 2. Распределение стандартизованных показателей (мировой стандарт) заболеваемости женского населения некоторых стран меланомой кожи (С43). "Рак на пяти континентах" Том X, Sci. publ. 164 [22]

Таблица 3. Ранговое распределение стандартизованных показателей (мировой стандарт) заболеваемости мужского населения некоторых административных территорий России меланомой кожи (С43) в 2015 году [9]

№	Республика, край, область	стандартизованный показатель	№	Республика, край, область	стандартизованный показатель
1	Сахалинская область	8,00	43	Калининградская область	4,28
2	**г. Санкт-Петербург**	6,57	44	**Центральный ФО**	4,26
3	Магаданская область	6,47	45	**Россия**	4,24
4	Краснодарский край	6,12	47	**Приволжский ФО**	4,18
5	Ярославская область	5,97	48	**Уральский ФО**	4,12
6	Мурманская область	5,82	52	**г. Москва**	4,09
7	Республика Крым	5,75	54	**Дальневосточный ФО**	4,05
8	Саратовская область	5,50	61	**Сибирский ФО**	3,66
9	Республика Марий Эл	5,44	64	Архангельская область	3,58
10	Курганская область	5,31	72	**Северо-Кавказский ФО**	3,41
11	**Северо-Западный ФО**	5,27	84	Псковская область	2,60
	...		91	Город Севастополь	1,74
13	Республика Коми	5,20	92	Республика Дагестан	1,65
20	**Крымский ФО**	5,05	93	Республика Саха (Якутия)	1,41
21	Новгородская область	5,04	94	Чеченская республика	0,80
24	Ленинградская область	4,87			
26	Вологодская область	4,84			
28	**Южный ФО**	4,58			
42	Республика Карелия	4,32			

Таблица 4. Ранговое распределение стандартизованных показателей (мировой стандарт) заболеваемости женского населения некоторых административных территорий России меланомой кожи (С43) в 2015 году [9]

№	Республика, край, область	стандартизованный показатель	№	Республика, край, область	стандартизованный показатель
1	Архангельская область	8,23	42	**Дальневосточный ФО**	4,70
2	**г. Санкт-Петербург**	7,88	44	**Россия**	4,63
3	Орловская область	7,08	52	**Уральский ФО**	4,48
4	Ярославская область	6,72	53	Ленинградская область	4,46
5	Краснодарский край	6,64	55	Новгородская область	4,44
6	Рязанская область	6,61	59	**Приволжский ФО**	4,24
7	Северо-Западный ФО	6,48	66	**г. Москва**	3,93
	...		67	**Сибирский ФО**	3,93
12	Мурманская область	6,10	68	Республика Карелия	3,88
13	Республика Коми	6,10	76	**Северо-Кавказский ФО**	3,08
17	Калининградская область	5,69	86	Камчатский край	2,45
18	Псковская область	5,69	87	Город Севастополь	1,86
19	Вологодская область	5,62	88	Республика Бурятия	1,75
21	Республика Крым	5,50	89	Республика Дагестан	1,42
22	Самарская область	5,47	90	Ингушская республика	1,39
23	Тверская область	5,45	91	Республика Саха (Якутия)	1,13
30	**Южный ФО**	5,10	92	Чеченская республика	0,68
33	**Крымский ФО**	4,86	93	Республика Калмыкия	0,62
	...		94	Республика Тыва	0,55
40	**Центральный ФО**	4,74			

Среди женщин наивысший показатель выявлен в Архангельской области- 8,23$^0/_{0000}$, Санкт-Петербурге — 7,88 $^0/_{0000}$. Свыше 7,0$^0/_{0000}$ стандартизованный показатель выявлен в Орловской области — 7,08 $^0/_{0000}$. Более 6,0 $^0/_{0000}$ — в СЗФО, в том числе, в Мурманской области и Республике Коми. Минимальные уровни установлены на тех же территориях, что и у мужчин: в Чеченской республике, Якутии и Дагестане (табл. 4) [9].

Таблица 5. Ранговое распределение стандартизованных показателей (мировой стандарт) смертности мужского населения некоторых административных территорий России от меланомы кожи (С43) в 2015 году [9]

№	Республика, край, область	стандартизованный показатель	№	Республика, край, область	стандартизованный показатель
1	Магаданская область	4,74	42	**Сибирский ФО**	1,67
2	Ямало-Ненецкий а.о.	4,18	46	Ленинградская область	1,62
3	Курская область	3,17	49	**Дальневосточный ФО**	1,62
4	Ярославская область	2,95	54	Калининградская область	1,57
5	Тульская область	2,92	56	Псковская область	1,54
7	Республика Коми	2,72	62	**Уральский ФО**	1,43
	...		63	Мурманская область	1,39
15	**г. Санкт-Петербург**	2,30	72	Архангельская область	1,25
16	**Крымский ФО**	2,26	73	Вологодская область	1,24
	...			...	
24	**г. Москва**	2,01	82	**Северо-Кавказский ФО**	1,05
26	**Центральный ФО**	2,00	86	Новгородская область	0,74
	...		91	Республика Калмыкия	0,00
34	**Северо-Западный ФО**	1,83	92	Ингушская республика	0,00
35	**Россия**	1,74	93	Чукотский АО	0,00
37	**Южный ФО**	1,73	94	Еврейская АО	0,00
39	**Приволжский ФО**	1,69			

Таблица 6. Ранговое распределение стандартизованных показателей (мировой стандарт) смертности мужского населения некоторых административных территорий России от меланомы кожи (С43) в 2015 году [9]

№	Республика, край, область	стандартизованный показатель	№	Республика, край, область	стандартизованный показатель
1	Республика Крым	2,80	45	**Дальневосточный ФО**	1,31
3	**Крымский ФО**	2,47	48	**Сибирский ФО**	1,28
5	Курганская область	2,29		...	
6	Камчатский край	2,20	55	**Приволжский ФО**	1,20
7	Сахалинская область	2,13	61	Мурманская область	1,10
8	г. Санкт-Петербург	2,08	65	Ленинградская область	1,00
10	Новгородская область	1,93	70	Вологодская область	0,93
13	Республика Карелия	1,79	71	Город Севастополь	0,93
14	Республика Коми	1,79	77	**Северо-Кавказский ФО**	0,84
17	**г. Москва**	1,66	84	Псковская область	0,56
	...		88	Республика Бурятия	0,43
24	**Северо-Западный ФО**	1,58	89	Республика Саха (Якутия)	0,28
33	Калининградская область	1,44	90	Республика Калмыкия	0,27
34	**Уральский ФО**	1,44	91	Республика Северная Осетия	0,26
36	Архангельская область	1,43	92	Чеченская республика	0,21
41	**Центральный ФО**	1,41	93	Ингушская республика	0,00
42	Республика Адыгея	1,39	94	Магаданская область	0,00
43	**Южный ФО**	1,38			
44	**Россия**	1,35			

Максимальный стандартизованный показатель смертности от ЗМК среди женского населения зафиксирован в Крыму — 2,8 $^0/_{0000}$. Более 2,0 $^0/_{0000}$ его величина отмечена в Курганской, Сахалинской областях, Камчатском крае и Санкт-Петербурге. В среднем по России этот показатель для женского населения составляет 1,35 $^0/_{0000}$, для Москвы — 1,66 $^0/_{0000}$. Менее 1,0 $^0/_{0000}$ смертность женщин от ЗМК на 26 административных территориях России. В Магаданской области и Ингушетии не зафиксировано ни одного случая смерти женщин от данной патологии [9].

Достоверность учета

Индекс Достоверности Учета (ИДУ) — простой, но объективный показатель, введенный нами в комплекс аналитических показателей оценки деятельности онкологической службы в начале 80-х годов XX столетия.

ИДУ — это отношение числа умерших к числу заболевших в абсолютных величинах или в «грубых» показателях». Он может быть представлен в виде индекса или в %. При правильно налаженной работе в регионе число умерших от рака любой локализации в любой возрастной группе не должно превышать 1, или 100%.

Для ЗМК это особенно важно, т.к. меланома кожи визуальная локализация.

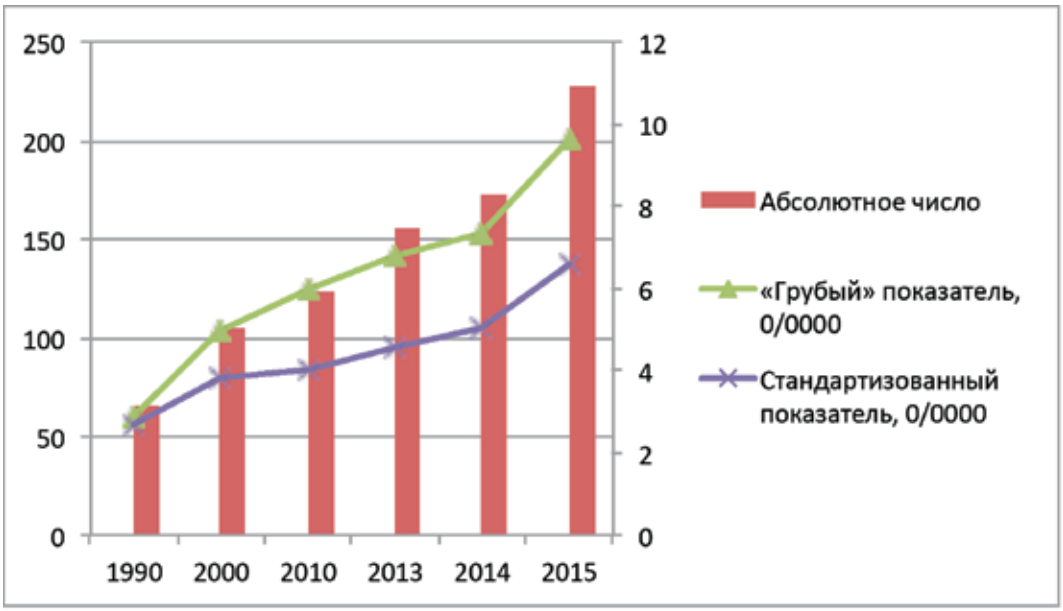
Что мы видим по данным государственной отчетности ф.№7 и данным формы 51 Госкомстата. В Севастополе и Хакасии у мужчин ИДУ превышает 1, то есть в системе формирования учета приведены неполные данные. Учитывая, что меланома кожи-визуальная локализация, величина ИДУ не должна превышать 0,4. ИДУ для женщин равен 1,0 только в республике Тыва и Чукотском А.О. (табл. 8). Женщины более внимательны к любым возникающим дефектам кожи и, естественно, раньше обращаются к врачам по поводу любых новообразований (табл. 8) [9]. При сравнении по разным территориям уровней стандартизованных показателей заболеваемости (в случае определения риска возникновения случаев ЗНО) необходимо корректировать данные на уровень ИДУ.

Таблица 7. Ранговое распределение индекса достоверности учета на некоторых административных территориях России в 2015 году. Меланома кожи (С43). Мужчины [9]

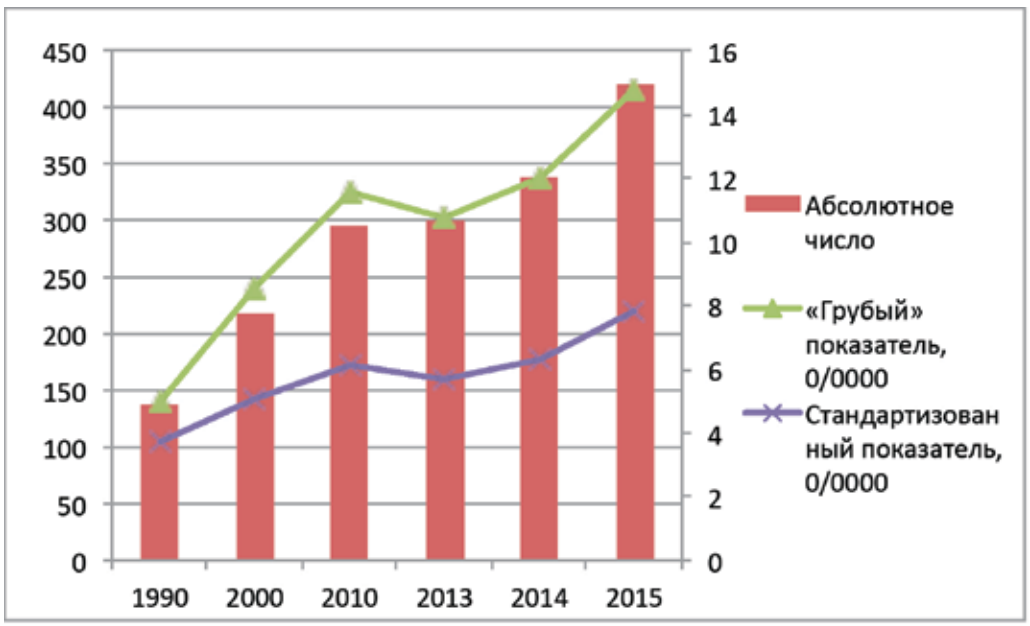
№	Республика, край, область	«грубый» показатель смертности	«грубый» показатель заболеваемости	ИДУ
1	г. Севастополь	3,69	2,64	1,40
2	Республика Хакасия	3,21	2,41	1,33
3	Магаданская область	7,01	7,01	1,00
	...			
19	Самарская область	3,89	7,23	0,54
20	Псковская область	2,34	4,35	0,54
21	Республика Башкортостан	1,78	3,35	0,53
22	Республика Карелия	3,13	5,91	0,53
	...			
27	г. Москва	3,21	6,52	0,49
32	Центральный ФО	3,04	6,36	0,48
33	Республика Коми	2,95	6,15	0,48
38	Сибирский ФО	2,15	4,68	0,46
42	Крымский ФО	3,29	7,43	0,44
48	Приволжский ФО	2,45	5,77	0,42
	...			
54	Дальневосточный ФО	2,01	4,97	0,40
58	Южный ФО	2,56	6,77	0,38
62	Калининградская область	2,19	5,91	0,37
64	Архангельская область	1,81	5,07	0,36
65	г. Санкт-Петербург	3,43	9,62	0,36
66	Уральский ФО	1,90	5,35	0,36
67	Северо-Западный ФО	2,66	7,50	0,35
71	Ленинградская область	2,40	7,20	0,33
	...			
77	Северо-Кавказский ФО	1,16	3,77	0,31
79	Мурманская область	1,91	6,56	0,29
81	Вологодская область	1,82	6,56	0,28
86	Новгородская область	1,44	7,92	0,18

Таблица 8. Ранговое распределение индекса достоверности учета на некоторых административных территориях России в 2015 году. Меланома кожи (С43). Женщины [9]

№	Республика, край, область	«грубый» показатель смертности	«грубый» показатель заболеваемости	ИДУ
1	Республика Тыва	0,61	0,61	1,00
3	Камчатский край	3,15	4,41	0,71
5	Республика Карелия	3,79	7,28	0,52
10	Новгородская область	4,12	8,54	0,48
11	Крымский ФО	4,58	9,63	0,48
14	г. Москва	3,51	7,72	0,45
15	Республика Татарстан	2,12	4,91	0,43
16	Кемеровская область	2,92	6,86	0,43
	...			
29	Тульская область	3,26	8,69	0,38
30	Воронежская область	3,09	8,31	0,37
31	Калужская область	3,49	9,38	0,37
32	Сибирский ФО	2,37	6,48	0,37
33	Республика Адыгея	3,33	9,15	0,36
39	Уральский ФО	2,45	7,17	0,34
40	Центральный ФО	2,88	8,86	0,33
41	Брянская область	3,44	10,48	0,33
42	Республика Коми	2,86	9,03	0,32
43	Южный ФО	2,74	8,68	0,32
48	Северо-Кавказский ФО	1,23	3,98	0,31
49	Ульяновская область	2,20	7,19	0,31
50	Самарская область	2,81	9,30	0,30
51	Приволжский ФО	2,17	7,20	0,30
52	Волгоградская область	2,70	8,97	0,30
53	г. Санкт-Петербург	4,39	14,70	0,30
	...			
57	Северо-Западный ФО	3,24	11,58	0,28
58	Дальневосточный ФО	2,20	7,97	0,28
59	Челябинская область	2,06	7,64	0,27
60	Калининградская область	2,71	10,08	0,27
61	Пермский край	2,04	7,65	0,27
65	Ленинградская область	2,23	8,58	0,26
71	Мурманская область	2,26	9,54	0,24
77	Вологодская область	1,87	8,89	0,21
	...			
90	Псковская область	1,14	9,72	0,12



	1990	2000	2010	2013	2014	2015
Мужчины						
Абсолютное число	65	105	124	156	172	227
«Грубый» показатель, 0/0000	2,9	5,0	6,0	6,79	7,34	9,61
Стандартизованный показатель, 0/0000	2,7	3,8	4,0	4,59	5,05	6,6



	1990	2000	2010	2013	2014	2015
Женщины						
Абсолютное число	137	218	294	300	338	419
«Грубый» показатель, 0/0000	5,0	8,5	11,6	10,78	11,99	14,73
Стандартизованный показатель, 0/0000	3,7	5,1	6,1	5,72	6,34	7,78

Рис. 3, 4. Динамика заболеваемости населения Санкт-Петербурга ЗМК у мужчин и женщин

Морфологическая верификация

Отмечается достаточно высокий уровень морфологической верификации ЗМК. В среднем по России ее величина составляет 98,2%. На многих административных территориях-100%. Более низкий показатель в государственной отчетности может быть связан с задержкой передачи из лабораторий клиницистам стационаров данных гистологических заключений [9].

Распределение больных по стадиям

Распределение больных по стадиям заболевания контролируется показателем 5-летней выживаемости больных. Далеко не всегда рапорт о большом удельном весе больных, выявленных в I и II стадии заболевания, соответствует реальности. Формально из отчета №35 в 2015 году удельный вес больных, зарегистрированных с I и II стадией заболевания, составил по России 76,8%, в том числе с I стадией выявлено 31,6% больных, со II — 45,2% (реальное число больных I и II стадией заболевания ЗМК существенно ниже официальных данных — материалы Базы данных будут представлены в следующей статье) [9, 15, 16, 20].

Аналитические показатели на основе данных первого в России популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга

В Санкт-Петербурге ежегодно регистрировалось около 500 новых случаев ЗМК. В 2015 году учтено 646 случаев. Столь резкий рост руководство СПб МИАЦ объясняет проведением интенсивных работ по диспансеризации населения. Однако проведение массовых профилактических обследований может увеличить число новых случаев ЗНО не более, чем на 5%, а не на 20-30%, как это официально представлено в отчете формы №7 за 2015 год. По всей вероятности, новое руководство ПРР Санкт-Петербурга нарушило систему формирования БД регистра, куда массово стали включать не только жителей города, а пролеченных также из других регионов [10–12,14,15].

На рис. 3 представлена динамика абсолютных чисел «грубых» и стандартизованных показателей заболеваемости ЗМК в Санкт-Петербурге.

Специфика динамики повозрастных показателей заболеваемости ЗМК в Санкт-Петербурге представлена в табл. 9. За весь период наблюдения не зарегистрировано ни одного случая ЗМК среди детского населения (0-14). С 15 до 25 лет среди населения регистрировались единичные случаи ЗМК. В последующих возрастных группах и у мужчин и у женщин повозрастные показатели начали резко возрастать, особенно в старшем возрасте.

Распределение ЗМК по поверхности кожи имеет свое отличие для мужчин и женщин, но рассмотрим сначала особенности структуры онкопатологии отдельно для мужчин за два периода наблюдения, а затем для женщин. Установлено, что и в первый и во второй период наблюдения среди мужского населения в более чем 50% случаев злокачественной меланомой поражалось туловище, затем, с резким снижением удельного веса, кожа нижних конечностей (13–16%), третье место пришлось на кожу верхних конечностей (11–12%). Около 5% приходится на ЗМК лица и кожи волосистой части головы и шеи, 1-2% приходится на меланому кожи уха. В обоих периодах более чем в 70 случаях (6–7%) локализация меланомы не была указана (табл. 10) [15].

Традиционно в мире ЗМК поражает среди женского населения кожу нижней конечности, как это наблюдалось нами по БД ПРР СПб в первый период наблюдения (около 40%). Во второй период наблюдения меланома кожи конечностей у женщин переместилась на второе место. Вероятно, это связано с широким использованием в последнем десятилетии брючных костюмов, что можно наблюдать на улицах и в транспорте. На первое место среди мужчин выдвинулась ЗМК туловища и верхних конечностей (табл. 11) [17].

Остальные локализации, как и у мужчин, занимают скромный удельный вес. Несколько больший удельный вес составляет среди женщин ЗМК лица.

В табл. 12 представлено распределение больных ЗМК в Санкт-Петербурге по стадиям заболевания с учетом возраста и пола. Обращает на себя внимание низкий удельный вес ранних стадий во всех возрастных группах. БД ПРР позволила исследовать частоту первично-множественных опухолей, включая ЗМК. Первично-множественные опухоли ЗМК составили в последний период (2005–2012 гг.) 3,1%, причем из 56 случаев ЗМК являлась первой опухолью в 60%, второй — 40%. Наиболее часто после ЗМК второй опухолью являлись новообразования кожи (С44), рак желудка (С16) и рак молочной железы (С50).

Нами изучен характер лечения больных ЗМК, подлежащих специализированному лечению. В отличие от других злокачественных новообразований отказы от лечения и противопоказания к лечению ЗМК имелись в незначительном количестве. Вместе с тем, и здесь прослеживается общая тенденция уменьшения с возрастом числа больных, получивших радикальное лечение, особенно в возрастной группе 80 лет и старше.

Таблица 9. Динамика возрастно-половых показателей заболеваемости населения Санкт-Петербурга меланомой кожи

Годы	Всего	Абсолютные числа																		
		0	1-	5-	10-	15-	20-	25-	30-	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75-	80-	85+
Мужчины																				
1990	65										11	8	9	5	10	5	8	4	2	3
2000	105						1		2	5	6	13	15	8	14	8	16	11	2	4
2010	124							1	2	5	2	13	12	12	20	11	17	14	11	4
2014	172					1	1	3	7	4	7	10	11	19	25	26	15	20	13	10
2015	227						1	7	6	4	8	11	20	30	37	41	18	21	12	11
Женщины																				
1990	128					3		8	14	9	13	12	16	15	8	15	4	15	2	3
2000	218						2	5	5	13	10	22	29	16	26	31	21	21	7	10
2010	294						4	5	6	11	8	27	35	31	37	17	50	23	22	18
2014	338					2	2	7	9	14	7	18	40	34	33	54	23	48	26	21
2015	419					3	2	12	8	16	16	22	38	51	50	56	27	55	38	25
На 100 000																				
Годы	Всего	0	1-	5-	10-	15-	20-	25-	30-	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75-	80-	85+
Мужчины																				
1990	2,9										6,1	8,1	5,4	4,3	8,4	8,8	21,8	11,8	12,3	47,6
2000	5,0						0,6		1,1	2,9	3,3	7,9	10	10,3	11,4	10,4	23,1	38,1	14,5	34,3
2010	6,0							0,5	1,2	3,1	1,4	7,8	7,8	9	18,6	18,1	22,6	32,6	41,7	30,3
2014	7,3					1,0	0,5	1,2	3,1	2,1	3,9	6,4	6,4	12,5	20,2	27,3	30,3	34,6	47,1	52,3
2015	9,6						0,5	2,8	2,6	2,0	4,4	7,0	11,7	19,6	29,7	40,7	39,2	34,9	43,9	55,1
Женщины																				
1990	5,0					1,8		3,9	6,1	4,1	6,2	10,8	7,9	9,6	4,6	4,9	4,2	14,4	3,3	10,8
2000	8,5						1,2	3,1	3,2	6,6	4,5	10,4	14,7	15,5	14,2	23	15,1	20,5	15,5	23,5
2010	11,6						2,2	2,5	3,4	6,4	4,9	13,1	16,6	15,8	22,6	16,7	33,8	22,9	28,8	36,3
2014	12,0					2,1	1,1	2,8	3,9	7,0	3,7	10,3	18,7	15,5	16,7	32,9	23,8	35,7	33,0	29,5
2015	14,8					3,1	1,1	4,8	3,4	7,9	8,4	12,6	18,0	16,0	25,1	32,1	30,4	39,3	49,3	34,4

Таблица 10. Ранговое распределение структуры заболеваемости мужского населения Санкт-Петербурга ЗМК за два периода наблюдения 1995-2004 и 2005-2013 гг. (БД ПРР)

1995-2004		
	Абсолютное число	%
С43.5 Меланома кожи туловища	533	51,8
С43.7.1 Меланома кожи нижней конечности	171	16,6
С43.6.1 Меланома кожи верхней конечности	121	11,8
С43.9 Меланома кожи неуточненной локализации	73	7,1
С43.4 Меланома кожи волосистой части головы и шеи	58	5,6
С43.3 Меланома кожи других неуточненных частей лица	55	5,3
С43.2.1 Меланома кожи уха	9	0,9
С43.1.1 Меланома кожи века	5	0,5
С43.0 Меланома кожи губы	2	0,2
С43.8 Меланома кожи, выходящая за пределы одной и более вышеуказанных локализаций	2	0,2
ИТОГО	1029	100,0
2005-2013		
С43.5 Меланома кожи туловища	755	58,0
С43.7.1 Меланома кожи нижней конечности	172	13,2
С43.6.1 Меланома кожи верхней конечности	143	11,0
С43.9 Меланома кожи неуточненной локализации	72	5,5
С43.3 Меланома кожи других неуточненных частей лица	68	5,2
С43.4 Меланома кожи волосистой части головы и шеи	63	4,8
С43.2.1 Меланома кожи уха	25	1,9
С43.0 Меланома кожи губы	4	0,3
С43.8 Меланома кожи, выходящая за пределы одной и более вышеуказанных локализаций	1	0,1
ИТОГО	1303	100,0

Таблица 11. Ранговое распределение структуры заболеваемости женского населения Санкт-Петербурга ЗМК за два периода наблюдения 1995-2004 и 2005-2013 гг. (БД ПРР)

1995-2004		
	Абсолютное число	%
С43.7.1 Меланома кожи нижней конечности	774	38,8
С43.5 Меланома кожи туловища	637	32,1
С43.6.1 Меланома кожи верхней конечности	258	13,0
С43.3 Меланома кожи других неуточненных частей лица	135	6,8
С43.9 Меланома кожи неуточненной локализации	91	4,6
С43.4 Меланома кожи волосистой части головы и шеи	44	2,2
С43.2.1 Меланома кожи уха	29	1,5
С43.1.1 Меланома кожи века	9	0,5
С43.8 Меланома кожи, выходящая за пределы одной и более вышеуказанных локализаций	6	0,3
С43.0 Меланома кожи губы	3	0,2
ИТОГО	1986	100,0
2005-2013		
С43.5 Меланома кожи туловища	835	34,2
С43.7.1 Меланома кожи нижней конечности	818	33,6
С43.6.1 Меланома кожи верхней конечности	402	16,5
С43.3 Меланома кожи других неуточненных частей лица	180	7,4
С43.9 Меланома кожи неуточненной локализации	93	3,8
С43.4 Меланома кожи волосистой части головы и шеи	65	2,7
С43.2.1 Меланома кожи уха	31	1,3
С43.1.1 Меланома кожи века	9	0,4
С43.0 Меланома кожи губы	2	0,1
С43.8 Меланома кожи, выходящая за пределы одной и более вышеуказанных локализаций	1	0,0
ИТОГО	2436	100,0

Таблица 12. Распределение больных ЗМК по стадиям заболевания и основным возрастным группам в Санкт-Петербурге (2003-2013 гг.)

Возрастная группа	Без указания стадии		I стадия		II стадия		III стадия		IV стадия		Итого
	Абс.число	%	Абс.число	%	Абс.число	%	Абс.число	%	Абс.число	%	Абс.число
Мужчины											
< 50	7	2,3	73	23,5	136	43,6	72	23,2	23	7,4	311
50 — 59	15	4,9	61	19,8	125	40,6	77	25,0	30	9,7	308
60 — 69	12	3,9	56	18,3	155	50,7	59	19,3	24	7,8	306
70 — 79	9	3,2	47	16,7	139	49,5	72	25,6	14	5,0	281
80 +	3	3,8	10	12,8	38	48,7	19	24,4	8	10,3	78
Итого	46	3,6	247	19,2	593	46,2	299	23,3	99	7,7	1284
Женщины											
< 50	20	3,3	202	33,6	251	41,7	99	16,4	30	5,0	602
50 — 59	18	3,1	179	30,6	273	46,7	92	15,7	23	3,9	585
60 — 69	16	2,9	138	25,2	273	49,8	99	18,1	22	4,0	548
70 — 79	25	4,4	105	18,6	294	52,2	115	20,4	25	4,4	564
80 +	22	9,8	25	11,1	110	48,9	58	25,8	10	4,4	225
Итого	101	4,0	649	25,7	1201	47,6	463	18,3	110	4,4	2524

Таблица 13. Гистологическая структура ЗМК среди мужского и женского населения Санкт-Петербурга (2001-2009)

Гистологическая характеристика опухолей	мужской		женский	
	Абс.число	%	Абс.число	%
Итого	1003	100,0	1961	100,0
8720/3, 8721/3 Злокачественная меланома, БДУ	546	54,4	1040	53,0
8771/3 Эпителиоидно-клеточная меланома	301	30,0	634	32,3
8772/3 Веретеноклеточная меланома, БДУ	96	9,6	172	8,8
8770/3 Смешанная эпителиоидно- и веретеноклеточная	46	4,6	89	4,5
8742/3 Злокачественная меланома в предраковом меланотической веснушке Гетчинсона	9	0,9	14	0,7
8743/3 Поверхностно распространяющаяся меланома	3	0,3	11	0,6
8744/3 Акральная лентигинозная меланома, злокачесственная	1	0,1	1	0,1
8780/3 Голубой невус, злокачественный	1	0,1		

Определяющим фактором в лечении больных ЗНО является оценка гистологической характеристики опухоли. Вместе с тем, в России до сих пор используется в качестве официальной классификации устаревший морфологический классификатор МКБ-О-2 1990 года, тогда как ВОЗ уже с 2000 года рекомендовал использовать его следующий пересмотр МКБ-О-3 и его модификации. В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова завершается перевод последней версии МКБ-О-3 на русский язык. В табл. 13 представлена структура гистологических типов ЗМК, как и в предыдущие годы, патоморфологи не утруждают себя в точном представлении гистотипа ЗНО, подавляющая часть гистологических типов — более 50%, представлена кодом М-8720/3 и М8721/3- злокачественная меланома БДУ (без дополнительного уточнения).

Таким образом, мы являемся свидетелями резкого нарастания в стране ЗМК, при сохранении в целом структуры поражения поверхности кожи злокачественной меланомой. Только массовые профилактические обследования могут способствовать выявлению реально ранних форм меланомы и проведению адекватного лечения по возможности только в специализированных онкологических учреждениях. Получаемые раковыми регистрами уточненные сведения на больных ЗНО могут существенно дополнить данные форм государственной отчетности и должны служить основой правильного планирования противораковых мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.В., Вагнер Р.И., Барчук А.С. Меланома кожи. Ч.I. – СПб.: Наука, 1995. –151 с.
2. Анисимов В.В., Вагнер Р.И., Барчук А.С. Меланома кожи. Ч. II. – СПб.: Наука, 1995. –274 с.
3. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения России в 1995 году / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Л.В. Ременник. – М.:МНИОИ им. П.А. Герцена, 1997. – 248 с.
4. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского.-М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002. – 264 с.
5. Злокачественные новообразования в России в 2005 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2007. – 252 с.
6. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. – 260 с.
7. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. – 250 с.
8. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 250 с.
9. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)/Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с.
10. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (1970-2003) / Под ред. В.М. Мерабишвили. – СПб.: Медицинская пресса, 2004. – 240 с.
11. Злокачественные новообразования в Северо-Западном Федеральном Округе России. Выпуск второй / Под ред. В.М. Мерабишвили, А.М. Беляева. – СПб.: Ладога, 2015. – 556 с.
12. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге и других административных территориях Северо-Западного федерального округа России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость, больных). Экспресс-информация. Второй выпуск / Под ред. А.М. Беляева, Г.М. Манихаса, В.М. Мерабишвили. – СПб.: Т8 Издательские технологии, 2016. – 208 с.
13. Лемехов В.Г. Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи // Практическая онкология. – 2001. – №4. – С. 3-11.
14. Меланома кожи. Современное состояние диагностики и лечения: Материалы научно-практической конференции онкологов СЗФО. – СПб, 2005. – 61 с.
15. Мерабишвили В.М. Злокачественная меланома — современные тенденции (заболеваемость, смертность, диагностика, морфологическая верификация) // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52. – №3. – С. 275-287.
16. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных раковых регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость) / Под ред. А.М. Беляева. – СПб.: Ладога, 2015. – 296 с.
17. Мерабишвили В.М., Чепик О.Ф. Анализ выживаемости и погодичной летальности больных злокачественной меланомой кожи на популяционном уровне // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52. – № 4. – С. 385-391.
18. Мухаматгалеева Л.Х. Значение молекулярных факторов для прогноза течения меланомы кожи: автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук : 14.01.12 : защищена 13.12.2016. – Казань: Меддок, 2016. – 25 с.
19. Мяснянкин М.Ю. Подногтевая меланома. Клинико-форфологические особенности, диагностика, лечение: автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук: 14.01.12, 14.03.02: защищена 18.10.2016. – СПб.: Фалкон Принт, 2016. – 27 с.
20. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 236 с.
21. Фрадкин С.З., Залуцкий И.В. Меланома кожи. – Минск: Беларусь, 2000. – 224 с.
22. Cancer incidence in five continents. Vol. X // IARC.Sci. Publ. №164. – Lyon, 2014. – 1365 p.

Поступила в редакцию 17.01.2017 г.

V.M. Merabishvili

Malignant melanoma. Epidemiology, analytical indicators of the effectiveness of oncological services (population-based study)

N.N. Petrov Research Institute of Oncology
St. Petersburg

Malignant melanoma of the skin (MMS) is less than 2% (1.74%) among all malignant tumors in Russia but this is more than 10,000 (10236-2015) of new cases. It is important to monitor the trend in dynamics of morbidity and mortality from this cause. From 1995 to 2015 a number of MMS primary cases was more than doubled in absolute numbers and "crude" rates. A slightly smaller increase is indicated by standardized indicators — 62.5% for men and 70.2% for women.

Annually in Russia 3670 people die from MMS (2015), which is 1.2% of all cancer deaths.

In recent years the previously revealed regularities have been largely preserved: lower rates of specific gravity detected in the early stages among people in the elderly and senile and in a smaller proportion in this group who received special treatment. At the same time a change in the detailed structure of the incidence of women has been revealed where currently the leading localization of MMS was not the lower extremities but the back. The index accuracy improved however the official statistics of the distribution of patients by stages of a disease was significantly distorted (weight of the early stages was increased from the real values). The index of one-year lethality and survival was significantly improved.

Key words: malignant melanoma of the skin, morbidity, mortality, index accuracy, stages, histology

©Коллектив авторов, 2017
УДК 616.24-089.87

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

Е.В. Левченко[1,2], Н.Е. Левченко[1], Р.И. Юрин[1], А.Е. Михнин[1,2], С.М. Ергнян[1], А.С. Барчук[1,2], Л.В. Горохов[1], Е.Н. Слугин[1], М.В. Гринкевич[1]

Отдаленные результаты бронхопластических оперативных вмешательств по сравнению с пневмонэктомиями при раке легкого

[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ,
[2]ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Проведен анализ отдаленных результатов хирургического лечения 198 больных немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ) I-III ст.. Бронхопластические (БП) вмешательства выполнены в 99 случаях, группу контроля составили 99 больных после пневмонэктомий (ПЭ), соответствующих по основным прогностическим критериям больным после БП вмешательств. Одногодичная, 3-х и 5-летняя наблюдаемая выживаемость пациентов составила 87,7%, 56,2% и 44,6% после бронхопластических резекций против 82,8%, 54,6% и 35,9% после пневмонэктомий соответственно. Одногодичная, 3-х и 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе бронхопластических резекций составила 87,9%, 64,2% и 52,3% против 88,1%, 61,6% и 37,9% в группе после пневмонэктомий. Медиана общей и безрецидивной выживаемости составила 51,4 и 55,2 мес. в группе после реконструктивных вмешательств против 46,2 и 41,0 мес. после ПЭ соответственно.

Ключевые слова: рак легкого, бронхопластические операции, пневмонэктомия, отдаленные результаты

Лечение рака легкого (РЛ) является одной из наиболее актуальных проблем онкологии. Ежегодно в России РЛ заболевают около 63000 человек, занимая в структуре онкологической смертности мужчин более 31% [1]. При этом, от данной патологии умирают свыше 60 000 человек, что составляет более 20% от всех умерших от злокачественных новообразований. Бронхопластическая техника оперативных вмешательств позволяют расширить показания к радикальным органосохраняющим операциям и, избегая пневмонэктомии, увеличить удельный вес операбельных больных, снизить частоту послеоперационных осложнений и летальность, а также существенно улучшить качество жизни и условия реабилитации больных, что имеет особое значение для лиц с ограниченными функциональными резервами. В работе проведен анализ наблюдаемой (общей) и безрецидивной выживаемости — как основного критерия эффективности лечения в онкологической практике — в группах пациентов после бронхопластических резекций и пневмонэктомии.

Материал и методы исследования

Анализу подверглись результаты хирургического лечения 198 больных немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ) I-III ст, оперированных одной хирургической бригадой в период с 1999 по 2015 гг.. Бронхопластические вмешательства с использованием инвагинационной методики на 1 полукольцо выполнены в 99 случаях. Группу контроля составили 99 больных после пневмонэктомий. Группы были сопоставимы по основным прогностическим критериям: T и N фактору, гистологической структуре опухоли, полу, возрасту, стороне поражения и наличию проведенной лучевой или химиотерапии в нео- и адъювантных режимах. В группе БП реконструктивных вмешательств в различные сроки наблюдения была утрачена связь с 29 пациентами.

В группе бронхопластических вмешательств морфологический характер опухоли был представлен следующими формами рака: плоскоклеточный – 74(74,7%), базалоидный – 2, аденокистозный – 2, муцинозный – 1, нейроэндокринный – 1. У 19(19,2%) больных определялась аденокарцинома. В группе пневмонэктомий плоскоклеточный рак был верифицирован у 78 (78,8%) больных, аденокарцинома — у 16(16,2%) и бронхиолоальвеолярный рак — у 2 пациентов. Железисто-плоскоклеточная форма опухоли диагностирована у 4 (4,0%) больных. В одном случае установлен диагноз мукоэпидермоидной карциномы.

Стадирование опухолевого процесса при НМРЛ определялось согласно 7- версии Международной классификации злокачественных опухолей на основе данных компьютерной томографии (КТ) органов грудной и брюшной полости, МРТ головного мозга, позитронноэмиссионной томографии (ПЭТ), остеосцинтиграфии и фибробронхоскопии (ФБС) (табл. 1).

При Ia стадии НМКРЛ бронхопластические резекции выполнены у 5 (5,1%) больных, пневмонэктомии — у 4 (4,0%). Реконструктивно-пластическим вмешательствам подверглись пациенты с Ib стадией в 6 (6,1%), со IIa – в 29 (29,3%), со IIb – в 14 (14,1%), с IIIa – в 37 (37,4%) и IIIb – в 8 (8,1%) случаях. Пневмонэктомия выполнена у 7(7,1%), 29(29,3%), 14(14,1%), 37(37,4%) и 8(8,1%) больных соответственно. Состояние первичной опухоли определялось как T1a и T1b – у 1(1,0%) и 6(6,1%) больных в группе реконструк-

тивных вмешательств и у 5 (5,1%) и 12 (12,1%) пациентов в группе пневмонэктомий соответственно. Критерию T2a среди пациентов, перенесших БП операции соответствовало 12(12,1%) больных и 13 (13,1%) — после пневмонэктомии; T2b – 47 (47,5%) против 47(47,5%), T3 – у 16 (16,2%) против 16(16,2%) и T4 – 17 (17,2%) против 17(17,2%) соответственно. Во всех наблюдениях производилась расширенная систематическая инпсилатеральная медиастинальная лимфдиссекция. Набор пациентов в контрольную группу после ПЭ произведен ретроспективно по методу парных сочетаний с абсолютным соответстсвием по N-критерию. Поражения регионарных лимфоузлов не определялось (N0) у 46 (46,5%) пациентов. Воволечение бронхолегочных лимфоузлов на стороне поражения (N1) отмечено у 22 (22,2%) и медиастинальных лимфоузлов (N2) – у 31 (31,3%) пациента в обеих группах соответственно.

Таблица 1. Стадирование опухолевого процесса больных НМРЛ после бронхопластических резекций (БП) и пневмонэктомий (ПЭ)

№ п/п	Критерий	Градация критерия	Кол-во больных БП		Кол-во больных ПЭ	
			Абс. число	%	Абс. число	%
	Стадия	Ia	5	5,1	4	4,0
		Ib	6	6,1	7	7,1
		IIa	29	29,3	29	29,3
		IIb	14	14,1	14	14,1
		IIIa	37	37,4	37	37,4
		IIIb	8	8,1	8	8,1
	Первичная опухоль (T)	T1a	1	1,0	1	1,0
		T1b	6	6,1	5	5,1
		T2a	12	12,1	13	13,1
		T2b	47	47,5	47	47,5
		T3	16	16,2	16	16,2
		T4	17	17,2	17	17,2
	Mts в региональных лимфоузлах (N)	N0	46	46,5	46	46,5
		N1	22	22,2	22	22,2
		N2	31	31,3	31	31,3

В группе бронхопластических резекций неоадъювантная терапия предшествовала хирургическому лечению у 12 пациентов. Из них химиотерапия использована у 6 пациентов, а 2 больным на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования проведена дистанционная лучевая терапия (ЛТ) с суммарной очаговой дозой (СОД) от 39,5 до 49 Гр. Индукционная синхронная химиолучевая терапия проведена в 4 случаях, в одном из них использовалась брахитерапия. В группе пневмонэктомий предоперационную терапию получили 7 (7,1%) больных, из них 5(5,1%) проведено от 2 до 4 циклов цисплатин-базовой полихимиотерапии. Дистанционная лучевая терапия на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования с СОД от 43 до 53 Гр проведена 2 (2,0%) больным.

Адьювантная терапия проведена 33 (33,3%) больным после бронхопластических оперативных вмешательств. Из них 23 (23,2%) пациента получили стандартную химиотерапию по общепринятым режимам. Дистанционная ЛТ проведена 8 (8,1%) больным. Синхронная химиолучевая терапия использована в 2 (2,0%) случаях. В группе пневмонэктомий 27 (27,3%) пациентов в послеоперационном периоде получили дополнительное противоопухолевое лечение. Адъювантная цисплатин-базовая химиотерапия в режиме 4-6 циклов проведена 19 (19,2%), а дистанционная гамма-терапия – 5 (5,5%) больным. Комбинация химио- и лучевой терапии использована в 3 (3,3%) случаях.

Результаты исследования

При анализе отдаленных результатов лечения пациентов выявлено, что одногодичная наблюдаемая выживаемость у пациентов после бронхопластических резекций составила 87,7%, после пневмонэктомий 82,8%. (рис. 1). Показатели 3-летней выживаемости достигли 56,2% в группе бронхопластических вмешательств и 54,6% в группе пневмонэктомий. Пятилетняя выживаемость составила 44,6% и 35,9% с медианой в 51,4 мес. и 46,2 мес., соответственно.

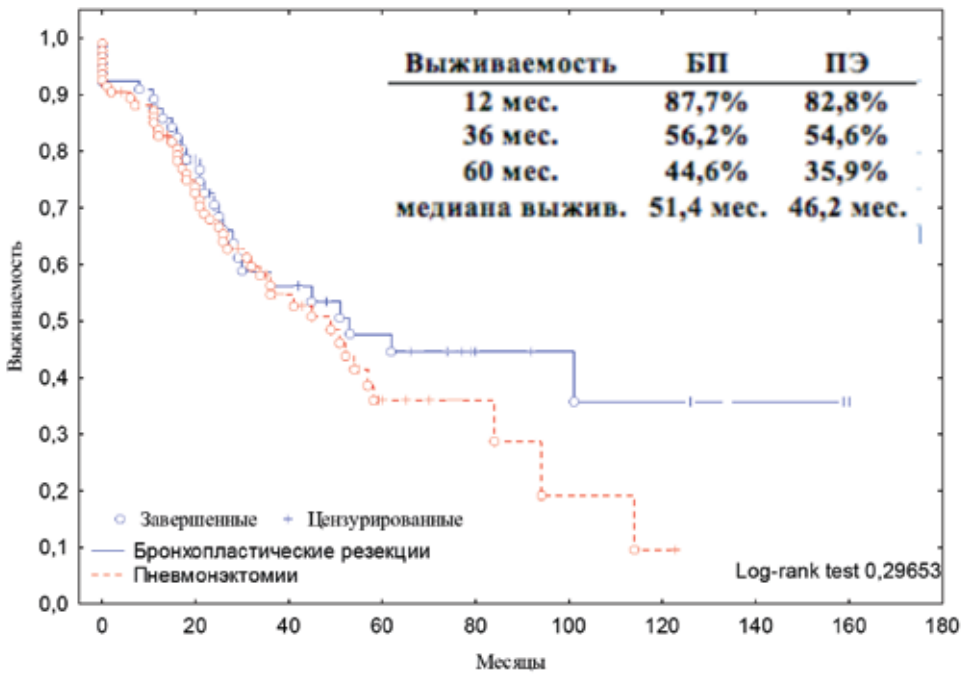


Рис. 1. Наблюдаемая выживаемость больных I-III ст. НМРЛ

Анализируя данный показатель среди пациентов с I-II стадиями НМРЛ, 1- летняя выживаемость в группе больных с бронхопластическими резекциями составила 90,6% и 74,3% — в группе пневмонэктомий. Трехлетняя выживаемость составила 66,8% после БП операций против 59,2% — после пневмонэктомии. При этом 5-летняя выживаемость оказалось равной 46,1% и 28,8%, при медиане 73,2 мес. (БП) и 56,0 мес (ПЭ).

При III стадии НМРЛ однолетняя наблюдаемая выживаемость в группе бронхопластических резекций составила 86,6%, в группе пневмонэктомий – 78,1%. Три года пережили 41,4% больных после БП против 52,1% после ПЭ. Пятилетняя выживаемость составила 29,3% у больных после реконструктивных операций в сравнении с 25,7% — после пневмонэктомии. Медиана выживаемости составила 55,3 мес. против 39,0 мес. соответственно.

При анализе смертности у больных от неонкологических причин, исключая раннюю послеоперационную летальность, мы выявили статистически достоверные различия между группами (p = 0,029). Так, после бронхопластических резекций лишь у 1 (1,4%) пациента на момент смерти не было зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса. В то время как после пневмонэктомии 9 (9,2%) пациентов умерли от сопутствующей декомпенсированной сердечно-сосудистой патологии (8) и 1 — от воспаления единственного легкого.

По данным литературы, первые два года после оперативного вмешательства при местнораспространенном НМРЛ считаются критическим периодом, в течение которого выявляется наибольшее количество рецидивов и отдаленных метастазов [4].

Таблица 2. Распределение больных с прогрессированием опухоли

	Бронхопластические операции		Пневмонэктомии		$P_{тмф}$=
Рецидив	Абс. Число	%	Абс. Число	%	
местный	1	1,4	1	1,0	0,69
регионарный	8	11,4	15	15,3	0,60
отдаленные метастазы	17	24,3	21	21,4	0,50
Всего	26	37,1	37	37,8	0,39

Самым частым местом локализации отдаленных метастазов явилось контрлатеральное легкое (БП — 6, ПЭ — 8) (табл. 2). В обеих группах установлено по 5 случаев метастазирования в печень. Депозиты в головном мозге выявлены у 2 (2,9%) больных после бронхопластических резекций и у 1 (1,0%) после пневмонэктомии. В группе реконструктивных операций поражение надпочечника диагностировано у 2 (2,9%) больных, в группе пневмонэктомии – у 4 (4,0%). После удаления легкого в одном случае, по данным остеосцинтиграфии выявлено метастатическое поражение костей. Отдаленные поражения других органов и систем установлены у 2 пациентов в обеих группах. Нами не выявлено достоверных различий между обеими группами по частоте и локализации отдаленного метастазирования.

Также, статистически недостоверными (p = 0,44) оказались различия в сроках отдаленного метастазирования больных немелкоклеточным раком легкого в сравниваемых группах (рис. 2).

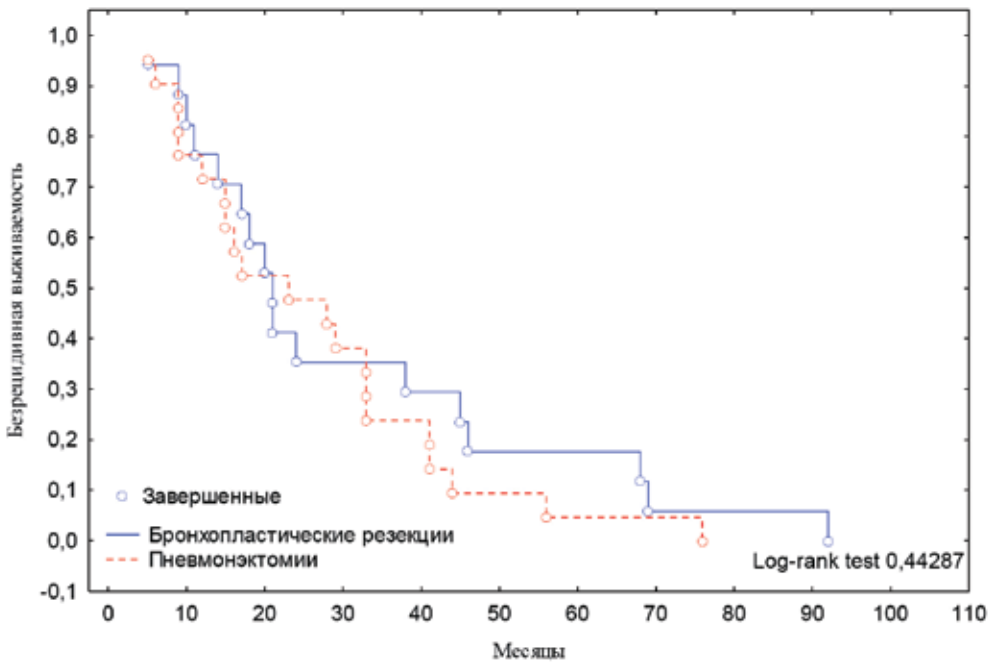


Рис. 2. Сроки отдаленного метастазирования больных НМРЛ I-III ст.

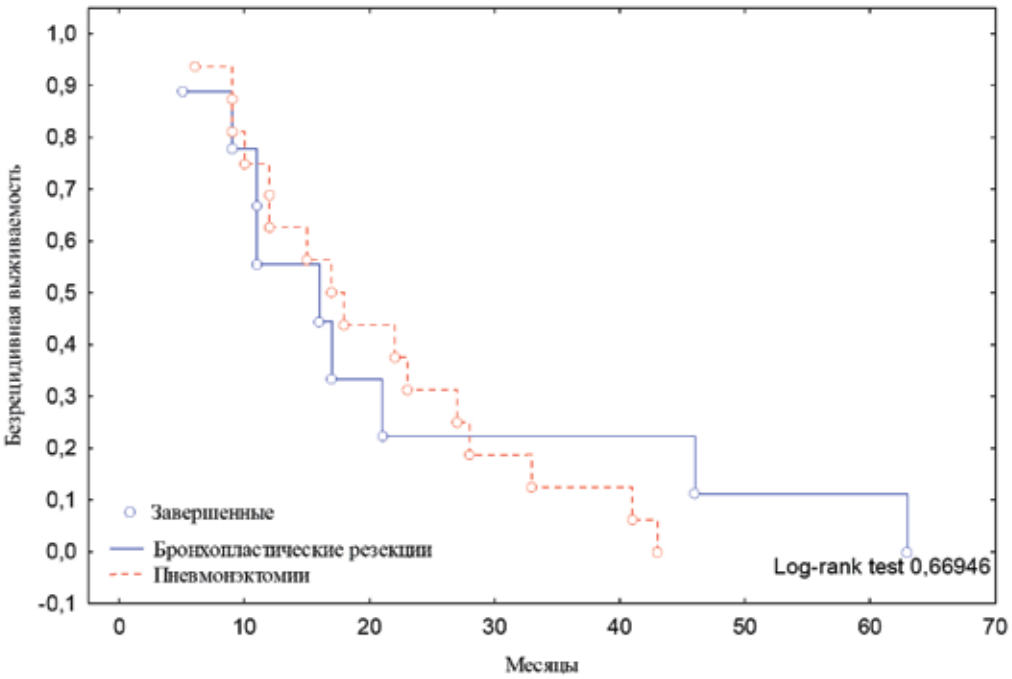


Рис. 3. Сроки локо-регионарного рецидивирования больных I-III ст. НМРЛ

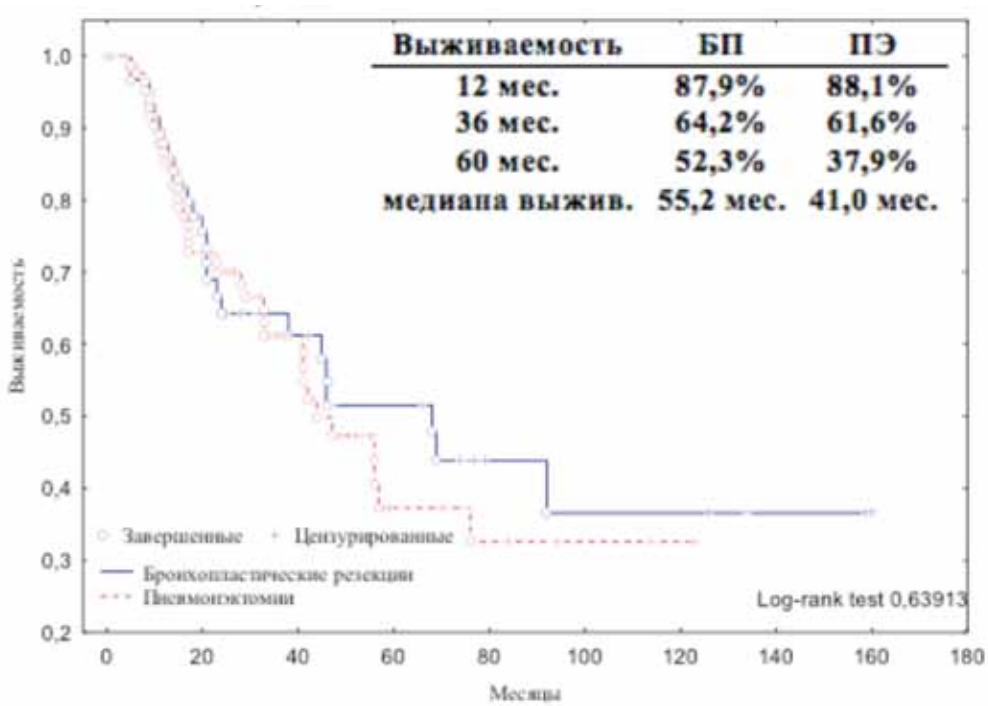


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость больных I-III ст. НМРЛ

Однако для сопоставления радикальности рассматриваемых оперативных вмешательств, большее значение имеют показатели местного и регионарного рецидивирования (рис. 3). Так, в группе бронхопластических резекций выявлен 1 (1,6%) местный рецидив в легочной паренхиме оставшейся доли, в группе пневмонэктомий — 1 (1,1%) в культе резецированного главного бронха. Регионарные рецидивы отмечены у 8 (12,5%) пациентов после реконструктивных операций, из них в 6 — в контрлатеральных лимфоузлах и в 2 случаях – на стороне поражения. После пневмонэктомии у 15 (16,5%) больных диагностирован регионарный рецидив, в 13 случаях в контрлатеральных и надключичных лимфатических узлах, у 2 пациентов — на стороне поражения.

При анализе безрецидивной выживаемости в обеих группах, мы не получили статистически достоверных различий (p=0,639). Одногодичная

безрецидивная выживаемость в группе бронхопластических резекций у пациентов с I-III ст. НМРЛ составила 87,9%, в группе пневмонэктомий – 88,1%. Трехлетняя достигла 64,2% после БП в сравнении с 61,6% после ПЭ. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у больных после реконструктивных операций составила 52,3% в сравнении с 37,9% после пневмонэктомии (рис. 4). Медиана безрецидивной выживаемости составила 55,2 мес. против 41,0 мес. соответственно.

В группе бронхопластических резекций у пациентов с I-II стадиями рака легкого 1-летняя безрецидивная выживаемость составила 85,8% против 89,2% — в группе после пневмонэктомий. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 65,7% после реконструктивной хирургии бронхиального дерева против 66,1% после удаления легкого. Пятилетняя выживаемость составила 51,4% и 34,2%, при медиане 73,2 мес. и 56,0 мес после бронхопластческих вмешательств и пневмонэктомии соответственно.

Отдельному анализу подверглись пациенты с III стадией рака легкого. Одногодичная безрецидивная выживаемость в группе бронхопластических резекций у пациентов с III ст. НМРЛ составила 84,6% по сравнению с 88,9% в группе пневмонэктомий. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 47,1% (БП) и 55,3% (ПЭ). После бронхопластических вмешательств 34,4% больных прожили без прогрессирования опухолевого процесса в течении 60 мес. по сравнению 35,2% с после пневмонэктомии. Медиана безрецидивной выживаемости составила 23,4 мес. против 41,0 мес. соответственно.

Таким образом мы не получили статистически достоверных различий (p=0,39) в прогрессировании опухолевого процесса в обеих группах, что свидетельствует о равной онкологической радикальности бронхопластических резекций. Полученные нами данные соответствуют данным других отечественных и зарубежных авторов [3, 11].

Обсуждение результатов исследования

На сегодняшний день в доступной литературе мы не встретили публикаций, свидетельствующих о лучших отдаленных результатах после пневмонэктомии в сравнении с реконструктивно-пластическими лобэктомиями. Некоторые авторы [8] получили схожие результаты, но они рекомендуют ограничить выполнение БП только случаями с N0 в связи с тем, что отметили повышение числа местных рецидивов в группе больных с БП. Другие, напротив, утверждают, что частота местных рецидивов выше в группе пневмонэктомий [2, 5]. Но большинство авторов [6, 7, 9, 10, 12] показали, что ПЭ и БП сопровождаются сопоставимыми отдаленными результатами, но тем не менее, рекомендуют выполнять реконструктивную лобэктомию в связи с возможностью сохранения легочной паренхимы и улучшением качества жизни больных.

Выводы: Опираясь на полученные результаты, можно прийти к заключению о сопоставимости двух методик. При соблюдении онкологических принципов, органосохраняющие операции с бронхопластическим компонентом и адекватной лимфодиссекцией являются радикальными и не уступают пневмонэктомии ни по частоте локо-регионарного рецидивирования ни по дистанционному метастазированию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость) // Практическая онкология. – 2000. – № 3. – С. 3-7.
2. Bagan P., Berna P., Pereira J.C. et al. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy: tumor characteristics and comparative analysis of feasibility and results // Ann. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 80. – P. 2046–2050.
3. Berry M.F., Worni M., Wang X. et al. Sleeve Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer With N1 Nodal Disease Does Not Compromise Survival // Ann. Thorac. Surg. – 2014. – Vol. 97. – P. 230 – 235.
4. Bogot N.R., Quint L.E. Imaging of recurrent lung cancer // Cancer Imaging. – 2004. – Vol. 4. – № 2. – P. 61–67.
5. Deslauriers J., Grégoire J., Jacques L.F. et al. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites or recurrences // Ann. Thorac. Surg. – 2004. — Vol. 77. – P. 1152 – 1156.
6. Gaissert H.A., Mathisen D.J., Moncure A.C. et al. Survival and function after sleeve lobectomy for lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1996. – Vol. 11. – P. 948 — 953.
7. Ghiribelli C., Voltolini L., Luzzi L. et al. Survival after bronchoplastic lobectomy for non-small cell lung cancer compared with pneumonectomy according to nodal status // J. Cardiovasc. Surg. – 2002. – Vol. 43. – P. 103 — 108.
8. Kim Y.T., Kang C.H., Sung S.W., Kim J.H. Local control of disease related to lymph node involvement in non- small cell lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy // Ann. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 79. – P. 1153 – 1161.
9. Ludwig C., Stoelben E., Olschewski M., Hasse J. Comparison of morbidity, 30-day mortality, and long-term survival after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non–small cell lung carcinoma // Ann. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 79. – P. 968 – 975.
10. Okada M., Yamagishi H., Stake S. Survival related to lymph node involvement in lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2000. – Vol. 119. – P. 814 – 819.
11. Parissis H., Leotsinidis M., Hughes A. Comparative analysis and outcomes of sleeve resection versus pneumonectomy // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. – 2009. – Vol. 17. – № 2. – P. 175 — 182.

12. Takeda S., Maeda H., Koma M. et al. Comparison of surgical results after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer: trends over time and 20-year institutional experience // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2006. – Vol. 29. – № 3. – P. 276 – 280.

Поступила в редакцию 16.01.2017 г.

E.V. Levchenko[1,2], N.E. Levchenko[1], R.I. Yurin[1], A.E. Mikhnin[1,2], S.M. Ergnyan[1], A.S. Barchuk[1,2], L.V. Gorokhov[1], E.N. Slugin[1], M.V. Grinkevich[1]

Long-term results of bronchoplastic surgical interventions in comparison with pneumonectomies in lung cancer

[1]N.N. Petrov Research Institute of Oncology
[2]I.I. Mechnikov North-West State Medical University
St. Petersburg

The analysis of long-term results of surgical treatment of 198 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) I – III stages. Bronchoplasty (BP) interventions were performed in 99 cases, the control group comprised 99 patients after pneumonectomies (PE) corresponding to the main prognostic criteria for patients after BP interventions. A 1-year, 3-year and 5-year observed survival rates of patients were 87.7%, 56.2% and 44.6% after BP versus 82.8%, 54.6% and 35.9% after PE, respectively. A 1-year, 3-year and 5-year disease-free survival in the BP group was 87.9%, 64.2% and 52.3% versus 88.1%, 61.6% and 37.9% in the PE group. The median of overall and disease-free survival was 51.4 and 55.2 months in the BP group versus 46.2 and 41.0 months in the PE group, respectively.

Key words: lung cancer, bronchoplastic surgical interventions, pneumonectomy, long-term results

©Коллектив авторов, 2017
УДК 616-006.66

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

А.М. Беляев[1,3], А.А. Доманский[1], А.М. Карачун[1,2,3], К.К. Лебедев[1], Д.В. Самсонов[1,2], Е.А. Петрова[1], Н.А. Доманский[1]

Выбор метода закрытия дефекта тазового дна после экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки (практические рекомендации)

[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ,
[2]ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
[3]ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки сопровождается формированием обширного дефекта промежности, требующего применения дополнительных технических приемов для его закрытия. В данной статье рассматриваются различные методики пластики дефекта тазового дна после экстралеваторных брюшно-промежностных экстирпаций прямой кишки, включающие простое закрытие раны, пластику сетчатым эндопротезом и миопластику.

Ключевые слова: экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, пластика дефекта тазового дна

Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки при локализации опухоли в нижнеампулярном отделе выполняется в 70 — 80% случаев [5]. Однако частота местного рецидивирования при раке нижнеампулярного отдела прямой кишки достигает 26,5%, что вдвое превышает аналогичный показатель при ректальном раке в целом [12]. Причиной этого большинство исследователей считают распространение опухоли на окружающие ткани в дистальной трети прямой кишки, где отсутствует «барьер» в виде мезоректальной клетчатки [1, 18]. На заключительном этапе стандартной мезоректумэктомии линия диссекции проводится между мезоректальной фасцией и мышцами тазового дна, вынуждая хирурга работать вплотную к опухоли. В ряде исследований было показано, что перфорации опухоли и опухолеположительный латеральный край резекции являются независимыми прогностическими факторами возникновения местного рецидива рака [3, 10, 14].

В 2007 году T. Holm начал пропагандировать выполнение экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации (ЭлБПЭ) прямой кишки, как более радикального хирургического вмешательства при опухолях данной локализации [8]. Суть методики заключается в том, что при выполнении промежностного этапа диссекция проводится кнаружи от мышц тазового дна, с пересечением последних у места прикрепления к костям таза. Таким образом, в препарате дистальная часть кишки с опухолью окружены «муфтой» из мышечной ткани.

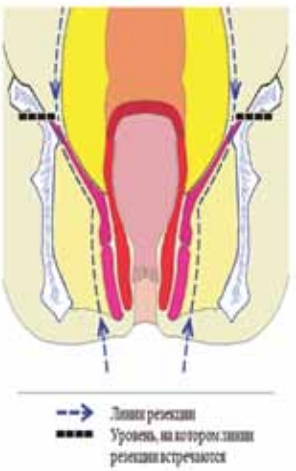


Рис. 1. Схема ЭлБПЭ прямой кишки

Показаниями к выполнению ЭлБПЭ считается рак нижнеампулярного отдела прямой кишки со степенью инвазии опухоли T3-T4**.** В последние годы отмечается тенденция к расширению показаний к выполнению ЭлБПЭ [7, 9, 20, 23].

Методика выполнения ЭлБПЭ прямой кишки

Особенностью абдоминального этапа ЭлБПЭ заключается в том, что мобилизация прямой кишки прекращается достаточно высоко, до этапа разобщения мышц тазового дна и мезоректальной клетчатки. Для выполнения промежностного этапа пациента переворачивают в положение на живот с разведенными в стороны ногами (jack-knife position – положение перочинного ножа). Окаймляющий заднепроходное отверстие разрез кожи дополняется линейным разрезом до уровня крестцово-копчикового соч-

ленения. Для более удобной визуализации выполняется ампутация копчика. Проводится мобилизация прямой кишки по задней стенке до соединения с брюшной полостью. Обнажаются мышцы тазовой диафрагмы и пересекаются в латеральной трети, у места прикрепления к седалищной кости. После окончания мобилизации прямой кишки по задней и боковым стенкам, препарат низводится в промежностную рану. Это позволяет четко визуализировать переднюю полуокружность кишки и проводить мобилизацию органа по передней поверхности под контролем зрения. Преимуществами промежностного доступа в положении больного на животе с разведенными ногами являются: возможность полной визуализации анатомических образований, расположенных в зоне резекции, сосудистых структур, элементов вегетативной нервной системы, а также возможность более удобного и эффективного выделения органа с минимальной кровопотерей и достижением полного гемостаза.

Особенностью ЭлБПЭ является образование в результате экстралеваторной диссекции обширного дефекта мягких тканей в промежности. Для закрытия этого дефекта применяются несколько различных методик. Это простое ушивание кожи промежности, пластика тазового дна с использованием хирургических сеток, пластика с использованием перемещенного мышечного или кожно-мышечного лоскута.

а

Рис. 2а. Дефект тазового дна после ЭлБПЭ прямой кишки

б

Рис. 2б. Препарат прямой кишки после ЭлБПЭ

Методы закрытия дефекта тазового дна после ЭлБПЭ прямой кишки

Простая пластика дефекта тазового дна

Простая пластика заключается в послойном сведении узловыми швами краев подкожной жировой клетчатки и кожи (рис. 3). При простой пластике не восстанавливается тазовое дно, между петлями кишки и ушитой кожей образуется полость, в которой скапливается жидкость и создаются благоприятные условия для инфекционных процессов. С течением времени возможно формирование промежностной грыжи [11]. Тем не менее, простое закрытие промежностной раны является достаточно частым вариантом закрытия дефекта тазового дна, в первую очередь, из-за простоты выполнения. Методика применяется у пожилых и ослабленных пациентов, а так же при возникновении клинически значимых интраоперационных осложнений.

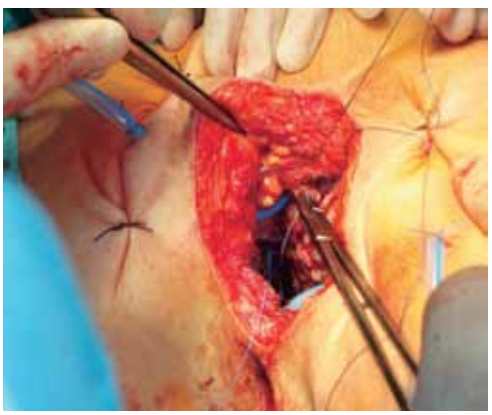


Рис. 3а. Простая пластика. Ушивание подкожной жировой клетчатки.
Рис. 3б. Простая пластика. Вид раны перед ушиванием кожи

Закрытие дефекта тазового дна эндопротезом

Следующий вариант закрытия дефекта тазового дна — использование синтетических или биологических хирургических сеток. При аллопластике синтетическими материалами предпочтительно использование сетки с антиадгезив-

ным покрытием. При использовании обычной хирургической сетки без покрытия необходимо принять дополнительные меры для исключения прямого контакта тонкой кишки с эндопротезом. Для изоляции эндопротеза применяются три способа: восстановление тазовой брюшины, использование низведенной пряди большого сальника, и использование матки у женщин. В последние годы большое количество публикаций посвящено применению бесклеточных биологических сеток. Это препараты на основе ксеноматериалов (свиная кожа, свиная кишка, перикард быка), а так же биологические сетки на основе дермы человека. По данным литературы, биологические сетки не уступают синтетическим в прочности, хорошо адаптируются, отмечается невысокая частота инфекционных осложнений. Общим недостатком аллопластики является то, что используемые материалы не обеспечивают объемного заполнения полости в промежности [13, 22]. С технической точки зрения пластика тазового дна эндопротезом является несложным методом, практически идентичным пластике вентральных грыж с использованием хирургических сеток (рис. 4).

Рис. 4а. Аллопластика. Фиксация сетчатого эндопротеза к остаткам мышц тазового дна

Рис. 4б. Аллопластика. Окончательный вид операционного поля после аллопластики

Выкроенный по размерам дефекта эндопротез фиксируется швами к надкостнице и остаткам мышц тазового дна. С обеих сторон от сетки устанавливаются дренажные трубки, которые подключаются к системе активной аспирации.

Закрытие дефекта тазового дна ягодичной мышцей (глютеопластика)

С целью закрытия дефекта тазового дна методом миопластики чаще всего используют медиальную часть большой ягодичной мышцы. Ягодичная мышца расположена близко к промежностному дефекту, как правило, хорошо развита и хорошо васкуляризована. Есть возможность выкроить трансплантат необходимого размера. При наличии обширного дефекта промежности возможно выполнение двусторонней глютеопластики [8, 15]. Перемещенный лоскут большой ягодичной мышцы хорошо адаптируется. В большей части исследований подчеркивается хорошее приживление мышечного лоскута в условиях облученной раны. Еще одним значимым преимуществом данной методики является то, что лоскут большой ягодичной мышцы, вследствие хорошей иннервации, не атрофируется с течением времени [6, 16, 17].

Техника выполнения глютеопластики. После завершения промежностного этапа операции выполняется дополнительный разрез кожи и подкожной жировой клетчатки длиной 8 – 10 см параллельно ягодичной складки (рис. 5а). Кожно-подкожный лоскут отсепаровывается, обнажается большая ягодичная мышца. Выделяется медиальная порция большой ягодичной мышцы необходимого размера (как правило, около трети объема мышцы), мышца пересекается в дистальной трети. Производится мобилизация мышечного лоскута по задней и латеральной поверхностям. Как только край лоскута достигает противоположной стороны промежностной раны без натяжения, мобилизация лоскута считается достаточной (рис. 5б). Лоскут фиксируется отдельными узловыми швами к остаткам мышц тазового дна. Устанавливается система активного дренирования, рана ушивается узловыми швами (рис. 6).

а

б

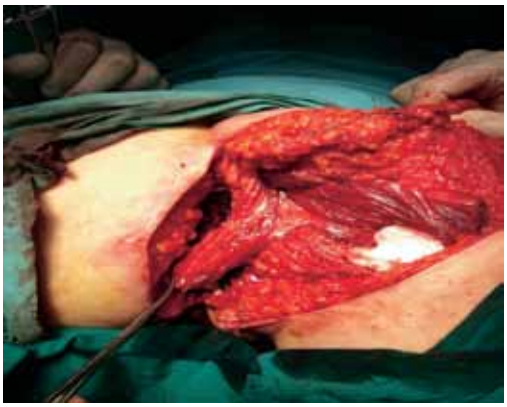


Рис. 5а. Глютеопластика. Разрез кожи и подкожной жировой клетчатки.
Рис. 5б. Выделенный лоскут большой ягодичной мышцы

Рис. 6. Окончательный вид операционной зоны промежности

Закрытие дефекта тазового дна прямой мышцей живота (VRAM-пластика)

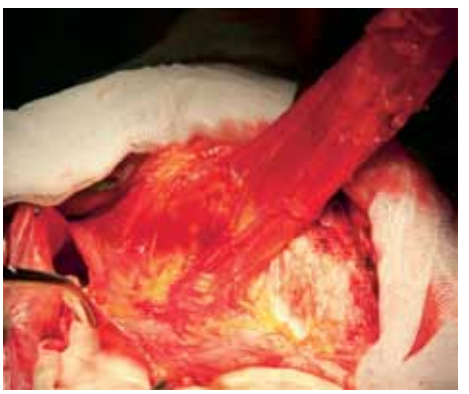
Другой, более сложный способ миопластики — использование прямой мышцы живота, или VRAM-пластика (аббревиатура от vertical rectus abdominis musculocutaneus). Суть этого способа заключается в формировании мышечного, либо кожно-мышечно-фасциального лоскута правой прямой мышцы живота с сохранением нижней надчревной артерии, и перемещения его в зону дефекта промежности. Низведенный VRAM-лоскут обеспечивает объемное заполнение дефекта тазового дна, а его кожную часть возможно использовать для закрытия дефекта кожи промежности или дефекта задней стенки влагалища [2, 4, 21]. Лоскут прямой мышцы живота является денервированным и с течением времени может атрофироваться.

Техника выполнения VRAM-пластики. Выполняется стандартная мобилизации кишки со стороны живота, окончательно определяются показания к VRAM-пластике. Производится дополнительный овальный разрез кожи с подкожной жировой клетчаткой в верхней трети раны в проекции прямой мышцы живота. Рассекается влагалище прямой мышцы живота. Мышца пересекается в верхней трети, у места прикрепления к реберной дуге (рис. 7). Проводится мобилизация кожно-фасциально-мышечного лоскута. При мобилизации прямой мышцы живота в нижней трети следует визуализировать нижнюю подчревную артерию и обеспечить ее целостность (рис. 7а).

Рис. 7. Формирование VRAM-лоскута

Полностью сформированный VRAM-лоскут низводится в полость малого таза для последующего извлечения со стороны промежности. Дефект апоневроза передней брюшной стенки укрепляется сетчатым эндопротезом. Лапаротомная рана ушивается (рис. 7б).

а



б

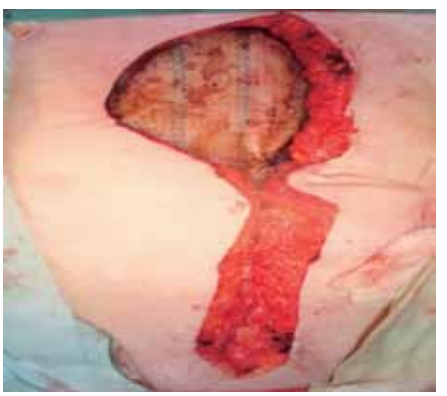
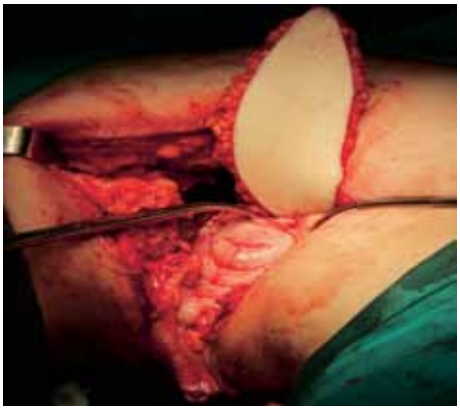


Рис. 7а. Сформированный VRAM-лоскут на питающем сосуде
Рис 7б. Пластика передней брюшной стенки эндопротезом

В положении на животе выполняется экстралеваторная мобилизация кишки и удаление препарата, в демонстрируемом случае вместе с задней стенкой влагалища. Кожно-мышечный лоскут перемещается в малый таз, ориентируется. Кожная часть лоскута подшивается к боковым стенкам влагалища, тем самым формируется задняя стенка влагалища. Мышечная часть лоскута фиксируется отдельными узловыми швами к остаткам мышц тазового дна. Ушивается кожа промежности (рис. 8).

а



б

Рис. 8а. Пластика задней стенки влагалища кожным лоскутом
Рис. 8б. Пластика тазового дна мышечной частью VRAM-лоскута

Кроме глютеопластики и пластики VRAM-лоскутом существуют другие варианты использования мышц для закрытия дефектов тазового дна. Так, в литературе описаны варианты закрытия дефектов тазового дна с использованием мышц внутренней поверхности бедра, поясничной мышцы, широчайшей мышцы спины. Описаны единичные случаи миопластики реваскуляризированным мышечным лоскутом с применением микрохирургической техники.

Результаты собственных наблюдений

В период с июня 2009 г по декабрь 2014 года нами выполнено 67 ЭлБПЭ. Женщин было 35, мужчин – 32. Возраст пациентов варьировал от 38 до 87 лет. Стадия заболевания – от T3N0M0 до T4N2M0. Предоперационная лучевая или химиолучевая терапия была проведена 46 (70%) пациентам. Абдоминальный этап с использованием лапароскопической техники выполнен в 32 (48%) случаях. Простая пластика была выполнена 23 (34%) больным, большей частью на начальном этапе нашей работы. Аллопластика выполнена 17 (25%) пациентам. Миопластика произведена 27 (40%) пациентам, из них в 23 (34%) случаях выполнена глютеопластика, и в 4 (6%) случаях – VRAM-пластика. Данные о частоте послеоперационных осложнений со стороны промежностной раны представлены в табл. 1.

Таблица 1. Частота осложнений со стороны промежностной раны

	Простая пластика n=23	Аллопластика n=17	Миопластика n=27
Послеоперационные кровотечения	2 (9%)	0	2 (7%)
Инфекционные осложнения	12 (53%)	5 (30%)	6 (22%)
Промежностные грыжи	5 (22%)	0	0

* $p < 0,05$ – достоверность различий частоты инфекционных осложнений в промежностной ране после миопластики и простой пластики

Клинически значимые послеоперационные кровотечения имели место у 2 больных после простой пластики и у 2 – после глютеопластики. Инфекционные осложнения со стороны промежности чаще встречались в группе больных после простой пластики – более чем в половине случаев (53%). В группах после аллопластики и миопластики этот показатель был существенно ниже и составил соответственно 30% и 22%. Послеоперационные промежностные грыжи выявлены у 5 больных, перенесших простую пластику. В группах после аллопластики и миопластики промежностных грыж не выявлено.

Данные о частоте инфекционных осложнений со стороны промежностной раны у больных, получивших хирургическое и комбинированное лечение, представлены на гистограмме (рис. 9). При простой пластике инфекционные осложнения встречаются приблизительно в половине случаев, вне зависимости от вида лечения. У больных, получивших хирургическое лечение с последующей аллопластикой, инфекционных осложнений в промежности не было. Напротив, у больных, которым была выполнена аллопластика после комбинированного лечения, данный вид осложнений отмечен почти у каждого второго больного. Лучшие результаты после комбинированного лечения получены у больных с глютеопластикой, в этой подгруппе частота инфекционных осложнений составила 26,3%.

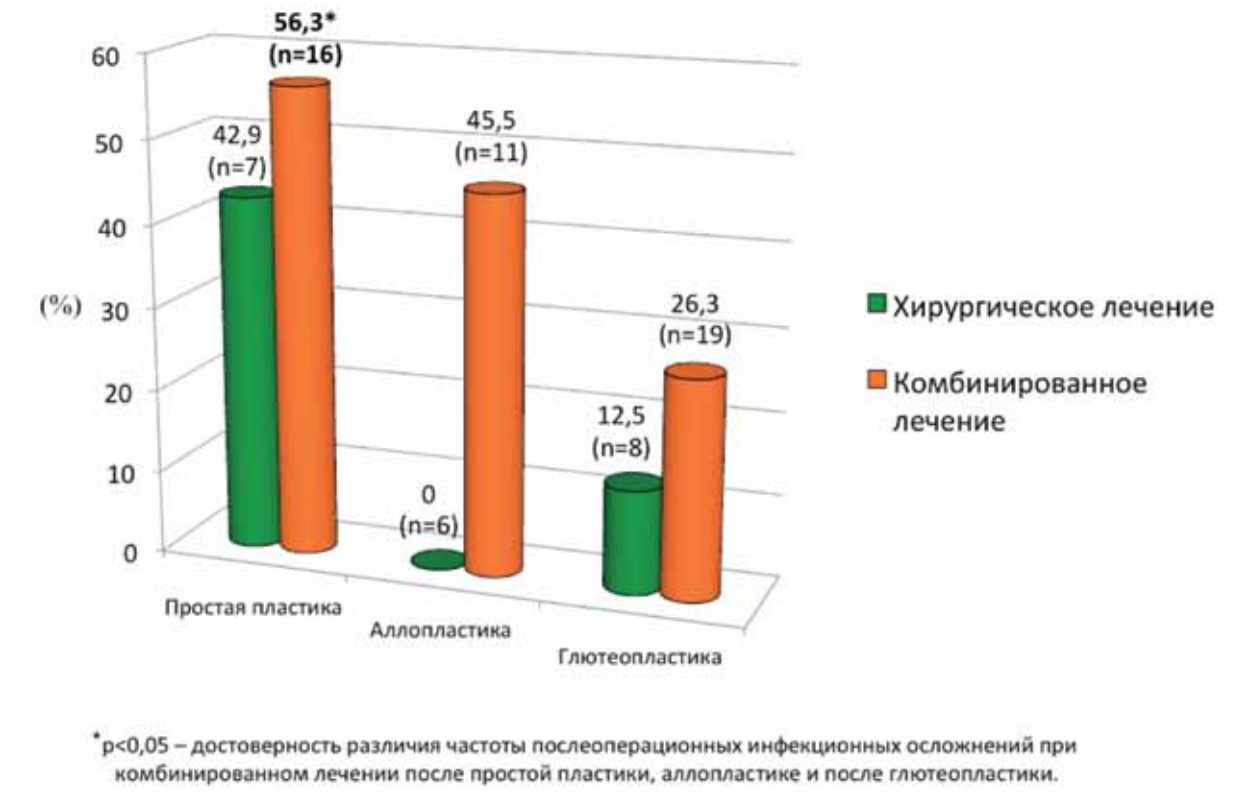


Рис. 9. Частота инфекционных осложнений у больных после хирургического и комбинированного лечения

Заключение

ЭлБПЭ получает все более широкое распространение при лечении нижнеампулярного рака прямой кишки. Основной проблемой ЭлБПЭ является наличие обширного дефекта тканей промежности, для закрытия которого предложены различные методики: простая пластика, аллопластика, миопластика. Изученные данные литературы и анализ собственных наблюдений позволяют предложить следующие рекомендации:

– Экстралеваторная диссекция показана во всех случаях, когда планируется брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки по поводу опухоли с глубиной инвазии Т3 и более.

– Простая пластика должна применяться по ограниченным показаниям, у больных с тяжелой сопутствующей патологией, при наличии параканкрозных инфекционных осложнений, а так же в случаях серьезных интраоперационных осложнений.

– Закрытие дефекта тазового дна с использованием синтетической хирургической сетки оптимально у больных, не получавших предоперационной лучевой терапии и при небольшой глубине дефекта промежности.

– У больных, получивших комбинированное лечение (предоперационная лучевая терапия с последующей ЭлБПЭ), оптимальным методом закрытия дефекта промежности является пластика лоскутом большой ягодичной мышцы.

– Применение VRAM-пластики показано при наличии обширных дефектов кожи или влагалища, когда необходима кожно-мышечная пластика.

ЛИТЕРАТУРА

1. A ar H. ., Kuzu M.A. Perineal and pelvic anatomy of extralevator abdominoperineal excision for rectal cancer: cadaveric dissection // Dis Colon Rectum. – 2011. – Vol. 54. – P. 1179-1183.
2. Barker T., Branagan G., Wright E. et al. Vertical rectus abdominis myocutaneous flap reconstruction of the perineal defect after abdominoperineal excision is associated with low morbidity // Colorectal Dis. – 2013. – Vol. 15. – P. 414 – 416.
3. Bernstein T.E., Endreseth B.H., Romundstad P. Colorectal Cancer Group. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer // Br J Surg. – 2009. – Vol. 96. – P. 1348-1357.
4. Dahmann S., Simunec D., Caylak T., Biermann L. et al. Pelvic reconstruction after tubular rectumresection (extended abdominoperineal resection combined with extended transpelvic myocutaneous m. rectus abdominis flap (extended VRAM) in low rectum cancer — case series) // Handchir Mikrochir Plast Chir. – 2012. – Vol. 44. – P. 366 – 370.
5. Engel A.F. Nationwide decline in annual numbers of abdomino-perineal resections: effect of a successful national trial? // Colorectal Dis. – 2003. – Vol. 5. – P. 180-184.
6. Grinsell D.G., Morrison E., Tansley P.D. The inferior gluteal artery myocutaneous flap with vascularized fascia lata to

reconstruct extended abdominoperineal defects // Plast. Reconstr. Surg. – 2013. – Vol. 132. – P. 836-840.
7. Han J.G., Wang Z.J., Wei G.H. et al. Randomized clinical trial of conventional versus cylindrical abdominoperineal resection for locally advanced lower rectal cancer //Am. J. Surg. – 2012. – Vol. 204. – P. 274 – 282.
8. Holm T., Ljung A., Haggmark T. et al. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer // The British Journal Surg. – 2007. – Vol. 94. – P. 232 – 240.
9. Jiang H.Y., Zhou Y.B., Zhang D.F. Meta-analysis of extralevator abdominoperineal excision and conventional abdominoperineal excision for low rectal cancer // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. – 2013. – Vol. 16. – P. 622 – 629.
10. Kennelly R.P., Rogers A.C., Winter D.C. Multicentre study of circumferential margin positivity and outcomes following abdominoperineal excision for rectal cancer // Br. J. Surg. – 2013. – Vol. 100. – P. 160-166.
11. Musters G.D., Bemelman W.A., Bosker R.J. et al. Randomized controlled multicentre study comparing biological mesh closure of the pelvic floor with primary perineal wound closure after extralevator abdominoperineal resection for rectal cancer (BIOPEX-study) // BMC Surg. – 2014. – Vol. 27. – P. 14-58.
12. Nagtegaal I.D. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 9257 – 9264.
13. Peacock O., Simpson J.A., Tou S.I. et al. Outcomes after biological mesh reconstruction of the pelvic floor following extra-levator abdominoperineal excision of rectum (APER) // Tech Coloproctol. – 2014. – Vol. 18. – P. 571-577.
14. Prytz M., Angenete E., Haglind E. Abdominoperineal extralevator resection // Dan Med J. – 2012. – Vol. 59. – P. 4366 – 4369.
15. Richardson J., McArthur D., Karandikar S. et al. Extended abdominoperineal resection is oncologically advantageous and when undertaken in the prone position offers an optimal position for bilateral inferior gluteal artery perforator reconstruction // J. Am. Coll. Surg. – 2012. – Vol. 215. – P. 441-442.
16. Saleh D.B., Callear J.A., Basheer M., Mohammed P. The partial myocutaneous gluteal flap reconstruction of extralevator abdominoperineal defects in irradiated patients // Ann. Plast. Surg. – 2013. – Vol. 18. – P. 436 – 440.
17. Sinna R., Alharbia M., Assafa N. et al. Management of the perineal wound after abdominoperineal resection // J. Visc. Surg. – 2013. – Vol. 150. – P. 326 – 331.
18. Stelzner S., Sims A., Witzigmann H. Comment on Asplund et al.: outcome of extralevator abdominoperineal excision compared with standard surgery: results from a single centre // Colorectal Dis. – 2013. – Vol. 15. – P. 627 – 435.
19. Tashiro J., Yamaguchi S., Ishii T. et al. Salvage total pelvic exenteration with bilateral v-y advancement flap reconstruction for locally recurrent rectal cancer // Case Rep Gastroenterol. – 2013. – Vol. 7. – P. 175-181.
20. West N.P., Anderin C., Holm T., Quirke P. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer // Br. J. Surg. – 2010. – Vol. 97. – P. 588 – 599.
21. Wexner S. D., J. W. Flashman. Colon and rectal surgery abdominal operation // Master techniques in general surgery, 2012.
22. Wille-J rgensen P., Pilsgaard B., M ller P. Reconstruction of the pelvic floor with a biological mesh after abdominoperineal excision for rectal cancer // Int. J. Colorectal Dis. – 2009. – Vol. 24. – P. 323-325.
23. Xu H.R., Xu Z.F., Li Z.J. Research progression of extralevator abdominoperineal excision // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. – 2013. – Vol. 16. – P. 698–700.

Поступила в редакцию 13.12.2016 г.

A.M. Belyaev[1,3], A.A. Domansky[1], A.M. Karachun[1,2,3], K.K. Lebedev[1], D.V. Samsonov[1,2], E.A. Petrova[1], N.A. Domansky[1]

Choice of the method of closing the pelvic floor defect after extralevator abdominal-perineal extirpation of the rectum (practical recommendations)

[1]N.N. Petrov Research Institute of Oncology
[2]S.M. Kirov Military Medical Academy
[3]I.I. Mechnikov North-West State Medical University
St. Petersburg

Extralevator abdominal-perineal extirpation of the rectum causes a vast perineal wound, which requires to be closed. The article considers different approaches to perineal wound repair including primary closure, mesh reconstruction and muscular flap reconstruction.

Key words: extralevator abdominal-perineal extirpation of the rectum, perineal wound reconstruction

©Коллектив авторов, 2017
УДК 616.33-089.87

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

А.М. Карачун[1,2], Ю.В. Пелипась[1], П.А. Сапронов[1], О.А. Козлов[1], Д.П. Асадчая[1]

Проспективное нерандомизированное исследование по типу «случай-контроль»: непосредственные результаты радикальных лапароскопических вмешательств при раке желудка, опыт одного центра

[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
[2]ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Введение. Единственным радикальным методом лечения рака желудка (РЖ) является хирургический, который предполагает полное удаление опухоли и зон ее возможного регионарного метастазирования. Если безопасность и онкологическая адекватность лапароскопических вмешательств при раннем РЖ подтверждена рядом рандомизированных клинических исследований, то работы, посвященные лапароскопической хирургии при местнораспространенном РЖ носят единичный характер. В России же малоинвазивные вмешательства при РЖ вообще относятся к разряду эксклюзивных и малораспространенных.

Цель исследования. Определение безопасности и онкологической адекватности радикальных лапароскопических вмешательств при РЖ в условиях специализированного онкологического центра.

Материалы и методы. В исследование включено 193 (108 мужчина и 85 женщин) пациента с гистологически верифицированной аденокарциномой желудка различной степени дифференцировки или перстневидно-клеточным раком стадией cT1b-T4a cN0-N1 согласно классификации UICC/TNM (7-е издание). Исследование носило проспективный характер. В основную группу (лапароскопические вмешательства) вошел 81 пациент (54 дистальных субтотальных резекций желудка (ДСРЖ) и 27 гастрэктомий (ГЭ), в контрольную (открытые вмешательства) — 101 пациент (66 ДСРЖ и 35 ГЭ). Отдельную группу составили 11 пациентов с конверсией доступа.

Результаты. Средняя длительность лапароскопической ДСРЖ составила 209,6±50,4 мин, открытой ДСРЖ — 168,9±44,1 мин (p<0,05). Средняя длительность лапароскопической ГЭ составила 241,7±60,3 мин, тогда как открытой ГЭ — 185,1±48,9 мин (p<0,05). Средний объем интраоперационной кровопотери при лапароскопических ДСРЖ составил 100±65,4 мл, при открытых ДСРЖ — 217,4±102,5 мл (p<0,05), а при лапароскопической и открытой ГЭ — 105,5±45,2 мл и 247,1±87,4 мл соответственно (p<0,05). Среднее количество удаленных лимфатических узлов при лапароскопической ДСРЖ составило 24,7±5,1, при открытой ДСРЖ — 25,4±6,7 (p>0,05), тогда как при лапароскопической и открытой ГЭ — 25,1±6,4 и 26,8±5,3 соответственно (p>0,05). Во всех случаях лапароскопических вмешательств выполнена R0 резекция. В структуре послеоперационных осложнений удельный вес тяжелых осложнений (IIIb — V степени по классификации Clavien–Dindo) в подгруппе лапароскопических ДСРЖ составил 5,6%, в подгруппе открытых ДСРЖ – 6% (p>0,05), а в подгруппах лапароскопических и открытых ГЭ – 11,1% и 8,6% соответственно (p>0,05). Послеоперационная летальность в группе лапароскопических вмешательств составила 1,2%, в группе открытых операций — 2,9% (p>0,05). Анализ кривых обучения при выполнении лапароскопических вмешательств продемонстрировал, что опыт выполнения 30 лапароскопических ДСРЖ и 15 лапароскопических ГЭ не позволяет обеспечить выход на плато, однако демонстрирует тренд снижения длительности выполнения операций при накоплении опыта.

Выводы. Радикальные лапароскопические операции при раке желудка являются безопасными и онкологически адекватными. Отсутствие отдаленных результатов лечения диктует необходимость продолжения исследования.

Ключевые слова: рак желудка, лапароскопическая гастрэктомия, лапароскопическая дистальная субтотальная резекция желудка, качество жизни, кривая обучения

Несмотря на многолетнее систематическое снижение заболеваемости раком желудка (РЖ), эта патология остаётся одной из важнейших проблем в клинической онкологии и хирургии. По данным Всемирной организации здравоохране-

ния, в 2012 году в мире было зарегистрировано 952 000 новых случаев РЖ и 723000 смертей от этого заболевания [5]. В России, согласно тому же источнику, заболеваемость РЖ в 2012 году составила 16 случаев на 100 тыс. населения, а смертность – 13,1 случая на 100 тыс. населения (оба пола).

Единственным радикальным методом лечения РЖ был и остается хирургический, который предполагает полное удаление опухоли и зон ее возможного регионарного метастазирования.

С момента первой успешной лапароскопической резекции желудка по поводу рака, выполненной Seigo Kitano в 1991 году, прошло уже более 20 лет [13]. Тем не менее, до настоящего времени малоинвазивные вмешательства при РЖ не получили широкого распространения. Так, если обратиться к действующим на сегодняшний день европейским или японским рекомендациям по лечению РЖ, то лапароскопические операции являются опцией для лечения только раннего РЖ и только в специализированных центрах [4, 8]. Безопасность и онкологическая адекватность лапароскопических вмешательств при раннем РЖ подтверждена рядом азиатских рандомизированных клинических исследований, таких как JCOG 0912, KLASS 0-1 и CLASS 0-1 [10, 11, 17]. Вместе с тем, хорошо известно, что в России и европейских странах превалируют местнораспространенные стадии РЖ. На сегодняшний день в доступной литературе имеются данные лишь об одном крупном рандомизированном клиническом исследовании из Японии (JLSSG0901), посвященном сравнению лапароскопических и открытых операций при местнораспространенном РЖ и показавшем техническую безопасность малоинвазивных вмешательств [7]. Первое крупное европейское многоцентровое рандомизированное исследование — LOGICA, посвященное изучению лапароскопических вмешательств при местнораспространенном РЖ, инициировано только в 2015 году [6]. В России же малоинвазивные вмешательства при РЖ вообще относятся к разряду эксклюзивных, что и побудило нас организовать и провести исследование, посвященное оценке безопасности и онкологической адекватности радикальных лапароскопических вмешательств при РЖ на базе крупного специализированного онкологического центра, обладающего опытом выполнения более 120 радикальных малоинвазивных вмешательств при РЖ.

Материалы и методы

Данное исследование проводилось с 2012 года по 2016 год в хирургическом отделении абдоминальной онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ и носило проспективный нерандомизированный характер по типу «случай-контроль». В исследование было включено 193 (108 мужчина и 85 женщин) пациента с гистологически верифицированной аденокарциномой желудка различной степени дифференцировки или перстневидноклеточным раком стадией cT1b-T4a cN0-N1 согласно классификации UICC/TNM (7-е издание) [1]. В исследование не включались пациенты с отдаленными метастазами, карциноматозом брюшины или свободными опухолевыми клетками по результатам цитологического исследования смывов из брюшной полости, осложнёнными формами рака желудка (перфорация, кровотечение, стеноз), с распространением опухоли на кардиоэзофагеальный переход и двенадцатиперстную кишку. Также в исследование не были включены пациенты, получившие неоадьювантную (периоперационную) химиотерапию.

Все больные в зависимости от оперативного доступа были разделены на две группы – основную (оперативное вмешательство выполнялось лапароскопически) и контрольную (оперативное вмешательство выполнялось из лапаротомного доступа). В зависимости от объема оперативного вмешательства каждая из представленных групп больных была разделена на две подгруппы — подгруппу больных, которым была выполнена гастрэктомия (ГЭ) и подгруппу больных, которым была выполнена дистальная субтотальная резекция желудка (ДСРЖ). Таким образом, в период с января 2012 года по декабрь 2016 года в основную группу включен 81 пациент (54 лапароскопических ДСРЖ и 27 лапароскопических ГЭ), а в контрольную — 101 пациент (66 открытых ДСРЖ и 35 открытых ГЭ). В ходе исследования образовалась еще одна группа — больных с конверсией доступа. В нее вошли 11 (11,9%) пациентов (7 видеоассистированных ДСРЖ и 4 видеоассистированных ГЭ). Поскольку первичной конечной целью исследования являлась оценка безопасности и онкологической адекватности лапароскопического доступа, пациенты с конверсией доступа были исключены из общего анализа и изучались отдельно. В табл. 1 представлена общая характеристика исследуемых групп больных.

Всем больным на догоспитальном этапе в обязательном порядке выполнялась компьютерная томография трех анатомических областей (грудь, живот и малый таз), а при ранних формах РЖ и эндоскопическое ультразвуковое исследование.

Объем оперативного вмешательства (ГЭ или ДСРЖ, D1+ или D2 лимфодиссекция, парциальная или тотальная оментэктомия) определялся согласно рекомендациям Японского общества по изучению рака желудка (Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2010, version 3) [8]. При всех открытых и лапароскопических ГЭ, а также при 6 лапароскопических ДСРЖ реконструкция выполнялась на отключенной по Ру петле тонкой кишки с межкишечным У-анастомозом. В остальных случаях открытых и лапароскопических ДСРЖ реконструкция выполнялась по методике Бильрот II.

Распределение больных по стадиям заболевания в изучаемых группах и подгруппах представлено в табл. 2.

Ведение больных в послеоперационном периоде вне зависимости от оперативного доступа осуществлялось в соответствии с принятым в клинике единым протоколом. Любые отклонения от нормального течения послеоперационного периода в сроки до 30 суток документировались, систематизировались и анализировались в соответствии с классификацией послеоперационных осложнений Clavien-Dindo (2009) [3].

Оценка качества жизни производилась с использованием опросников, разработанных Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) EORTC QLQ-C30 V.3 и дополнительным модулем EORTC STO-22. Все шкалы оценивались по значениям от 0 до 100. В шкале общего статуса здоровья и во всех функциональных шкалах более

Таблица 1.Общая характеристика исследуемых групп больных

Параметр	Объем оперативного вмешательства			
	Лапароскопические ДСРЖ (n=54)	Открытые ДСРЖ(n=66)	Лапароскопические ГЭ (n=27)	Открытые ГЭ (n=35)
Возраст	60,1±13,6	62,8±11,4	60,7±15,7	63,5±13,2
Мужчины	28(51,9%)	37(56,1%)	15(55,6%)	20(57,1%)
Женщины	26(48,1%)	29(43,9%)	12(44,4%)	15(48,9%)
ИМТ (кг/м^2)	25,7±4,6	27,3±4,7	26,3±2,6	25,3±4,3
ASA				
1	1 (1,9%)	-	1 (3,7%)	-
2	11 (20,4%)	10 (15,2%)	7 (25,9%)	4 (11,4%)
3	38 (70,3%)	50 (75,7%)	19 (70,4%)	25 (71,5%)
4	4 (7,4%)	6 (9,1%)	-	6 (17,1%)

Таблица 2. Распределение больных основных и контрольных групп по стадиям заболевания

	Объем оперативного вмешательства			
	Лап. ДСРЖ (n=54)	Откр. ДСРЖ (n=66)	Лап. ГЭ (n=27)	Откр. ГЭ (n=35)
(c)TNM стадия:				
cT1aN0M0	2 (3,7%)	1 (1,5%)	4 (14,8%)	-
cT1bN0M0	9 (16,7%)	3(4,6%)	6 (22,2%)	1 (2,8%)
cT2N0M0	11 (20,4%)	7 (10,6%)	4 (14,8%)	2 (5,7%)
cT2N1M0	-	-	1 (3,8%)	-
cT3N0M0	26 (48,1%)	32 (48,5%)	6 (22,2%)	17 (48,6%)
cT3N1M0	6 (11,1%)	23 (34,8%)	6 (22,2%)	15 (42,9%)
(p)TNM стадия**:**				
pT1aN0M0	7 (12,9%)	4 (6,1%)	5 (18,5%)	-
pT1bN0M0	13 (24,1%)	8 (12,1%)	7 (26%)	2 (5,7%)
pT1bN1M0	-	3 (4,6%)	1 (3,7%)	-
pT2N0M0	7 (12,9%)	11 (16,7%)	3 (11,1%)	2 (5,7%)
pT2N1M0	3 (5,5%)	6 (9,1%)	-	-
pT2N2M0	3 (5,5%)	-	-	1 (2,9%)
pT2N3aM0	-	1 (1,5%)	-	-
pT3N0M0	6 (11,1%)	8 (12,1%)	6 (22,2%)	8 (22,9%)
pT3N1M0	8 (14,8%)	10 (15,1%)	1 (3,7 %)	3 (8,5%)
pT3N2M0	1 (1,9%)	6 (9,1%)	1 (3,7%)	4 (11,4%)
pT3N3aM0	1 (1,9%)	4 (6,1%)	1 (3,7%)	8 (22,9%)
pT3N3bM0	-	1 (1,5%)	-	2 (5,7%)
pT4aN0M0	1(1,9%)	-	-	3 (8,5%)
pT4aN1M0	1(1,9%)	2 (1,5%)	1 (3,7%)	1 (2,9%)
pT4aN2M0	1(1,9%)	1 (1,5%)	-	1 (2,9%)
pT4aN3aM0	2 (3,7%)	1 (1,5%)	1 (3,7%)	-
Стадия заболевания согласно 7-й версии UICC/TNM (pStage)				
IA	20 (37%)	12 (18,2%)	12 (44,4%)	2 (5,7%)
IB	8 (14,9%)	14 (21,2%)	4 (14,8%)	2 (5,7%)
IIA	7 (12,9%)	15 (22,7%)	6 (22,2%)	8 (22,9%)
IIB	13 (24,1%)	9 (13,6%)	2 (7,5%)	6 (17,1%)
IIIA	2 (3,7%)	9 (13,6%)	1(3,7%)	6 (17,1%)
IIIB	2 (3,7%)	6 (9,1%)	1(3,7%)	11 (31,5%)
IIIC	2 (3,7%)	1 (1,6%)	1(3,7%)	-

высокий показатель означал более высокий уровень здоровья или функции, в то время как в симптоматических шкалах более высокий уровень показателей соответствовал более высокому уровню симптоматологии проблемы. Интервьюирование пациентов проводилось на 5 сутки послеоперационного периода. Изучение результатов проводилось на основании анализа анкет пациентов, не имевших каких-либо осложнений в послеоперационном периоде. Опросники качества жизни заполнили 32 пациента из подгруппы лапароскопических ДСРЖ, 46 пациентов из подгруппы открытых ДСРЖ, 13 пациентов из подгруппы лапароскопических ГЭ и 21 пациент из подгруппы открытых ГЭ. Действительными оказались анкеты 19 пациентов из подгруппы лапароскопических ДСРЖ, 21 пациента из подгруппы открытых ДСРЖ, 11 пациентов из подгруппы лапароскопических ГЭ и 14 пациентов из подгруппы открытых ГЭ.

Статистический анализ был проведен с помощью программы SPSS 9.0. Значимость различий между средними оценивали по критерию Стьюдента (для нормального распределения признаков). Для выявления различий переменных в малых выборках использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Критерий статистической значимости – уровень $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучение безопасности и онкологической адекватности лапароскопических и открытых оперативных вмешательств при РЖ мы проводили на основе анализа ряда параметров (табл. 3).

Из представленных данных видно, что радикальные лапароскопические вмешательства при РЖ оказались более продолжительными по времени в сравнении с открытыми операциями. Так, средняя длительность лапароскопической ДСРЖ составила 209,6±50,4 мин, лапароскопической ГЭ — 241,7±60,3 мин. Для сравнения, средняя длительность открытой ДСРЖ составила 168,9±44,1мин, а открытой ГЭ — 185,1±48,9 мин ($p<0,05$). Полученные данные по средней длительности оперативных вмешательств сопоставимы с данными иностранных авторов. Так, в исследовании, проведенном S. Kitano и соавт., средняя длительность лапароскопической ДСРЖ составила 234 мин, а в южнокорейском исследовании KLASS-01 – 184±53 минуты [11, 14]. Лапароскопическая гастрэктомия является технически более сложным и длительным оперативным вмешательством, поскольку требует дополнительного удаления №2, №11р и №10 групп лимфатических узлов, а формирование ЭЭА является гораздо более сложным этапом операции [8]. Не случайно, в Южной Корее в 2009 году лапароскопическая дистальная резекция желудка была выполнена каждому четвёртому пациенту с опухолью, локализующейся в нижней или средней трети желудка, тогда как лапаро-

Таблица 3. Характеристика оперативных вмешательств и данные о течении послеоперационного периода

	Объем оперативного вмешательства			
	Лапароскопические ДСРЖ	Открытые ДСРЖ	Лапароскопические ГЭ	Открытые ГЭ
Средняя длительность операции (мин)	**209,6±50,4***	**168,9±44,1**	**241,7±60,3***	**185,1±48,9**
Средний объем интраоперационной кровопотери (мл)	**100±65,4***	**217,4±102,5**	**105,5±45,2***	**247,1±87,4**
Интраоперационная гемотрансфузия	1 (2,3%)	3 (4,5%)	-	2 (5,7%)
D1+ лимфодиссекция	6 (13,9%)	9 (13,6%)	6 (26,1%)	2 (5,7%)
D2 лимфодиссекция	37 (86,1%)	57 (86,4%)	17 (73,9%)	33 (94,2%)
Среднее количество удаленных лимфатических узлов	24,7±5,1	25,4±6,7	25,1±6,4	26,8±5,3
R0 — резекция	54 (100%)	65 (98,5%)	27 (100%)	34 (97,1%)
R1- резекция	-	1 (1,5%)	-	1 (2,9%)
R2 — резекция	-	-	-	-
Первое отхождение газов (день после операции)	3,7±1,9	3,9±2,8	3,6±1,4	3,9±0,9
Возобновление перорального приема жидкости (день после операции)	1,4±0,7	1,6±0,8	5,1±0,4	5,5±0,7
Степень осложнений по Clavien-Dindo				
I	-	2 (3%)	1 (3,7%)	3 (8,6%)
II	8 (14,8%)	6(9,1%)	4 (14,8%)	4 (11,4%)
IIIa	2 (3,7%)	8 (12,1%)	4 (14,8%)	4 (11,4%)
IIIb	1 (1,9%)	-	2 (7,4%)	-
IVa	2 (3,7%)	2 (3%)	-	1 (2,9%)
IVb	-	1 (1,5%)	-	-
V	-	1 (1,5%)	1 (3,7%)	2 (5,7%)
Всего (I – V степень)	13 (24,1%)	20 (30,2%)	12 (44,4%)	14 (40%)

*-$p<0,05$ в сравниваемых подгруппах

скопическая гастрэктомия – менее чем каждому десятому пациенту с опухолью в верхней трети желудка [9]. Что же касается средней длительности лапароскопической ГЭ, как интегрального показателя сложности данного вмешательства, то в исследовании T. Shinohara и соавт. (2013) она составила 370 минут [16].

Мы предполагаем, что с накоплением опыта и отработки технических приемов продолжительность лапароскопических вмешательств будет уменьшаться. Эта гипотеза напрямую связана с анализом кривой обучения лапароскопическим вмешательствам и будет разобрана ниже.

Средний объем интраоперационной кровопотери, как один из косвенных показателей травматичности операции, оказался достоверно меньшим при выполнении лапароскопических вмешательств (100±65,4 мл при лапароскопических ДСРЖ против 217,4±102,5 мл при открытых ДСРЖ; 105,5±45,2 мл при лапароскопических ГЭ против 247,1±87,4 мл при открытых ГЭ, $p<0,05$). Вероятной причиной меньшей кровопотери при лапароскопических операциях является прецизионная техника их выполнения и необходимость работы в «сухом» операционном поле. Наши результаты сопоставимы с данными зарубежных авторов. Так, в исследовании W. Kim и соавт. (2016) средний объем интраоперационной кровопотери при лапароскопических ДСРЖ составил 118,6± 149,0 мл, а при открытых ДСРЖ – 194,2± 166,3 мл ($p<0,001$) [11]. Вместе с тем, несмотря на наличие статистически значимых различий в объеме интраоперационной кровопотери при лапароскопических и открытых вмешательствах, клинически значимой эту разницу признать нельзя, поскольку потребность в проведении гемотрансфузий была минимальной в изучаемых группах.

Общепринятыми показателями онкологической адекватности оперативных вмешательств является количество удаленных лимфатических узлов и возможность выполнения R0 резекции. На сегодняшний день в Международной классификации злокачественных опухолей UICC/TNM существует четкое указание на необходимость удаления не менее 15 регионарных лимфатических узлов при РЖ, поскольку наличие локо-регионарных лимфогенных метастазов напрямую коррелирует с показателями общей и безрецидивной выживаемости. Статистически значимых различий в количестве удаленных лимфатических узлов в группах открытых и лапароскопических вмешательств нами выявлено не было. Так, среднее количество удаленных лимфатических узлов при лапароскопической ДСРЖ составило 24,7±5,1, при лапароскопической ГЭ — 25,1±6,4. При этом, во всех случаях лапароскопических вмешательств, несмотря на отсутствие прямой тактильной информации, была выполнена резекция в пределах R0. Столь высокая частота R0 резекций при лапароскопических вмешательствах, по нашему мнению, в первую очередь, связана с тщательным обследованием больных до операции и наличием детальной информации о размерах опухоли, ее локализации и типе роста. В спорных ситуациях для уточнения объема резекции органа мы также прибегали к интраоперационному эндоскопическому исследованию. Исходя из методики формирования лапароскопического ЭЭА и отсутствия опции срочного патоморфологического исследования линии резекции пищевода, тщательность предоперационного обследования и достоверность данных о проксимальной границе распространения опухоли вообще носят принципиальный характер. Наличие двух R1 резекций в группе открытых вмешательств в нашем исследовании указывает на тот факт, что пальпаторная информация о границах опухолевого роста не всегда является достоверной и достаточной.

Наши данные согласуются с результатами азиатских коллег. В исследовании M.C. Kim и соавт. (2005) среднее количество удаленных лимфатических узлов при лапароскопических ДСРЖ составило 27,0±9,7, а в исследовании Ke Chen и соавт. (2016), в котором изучались непосредственные результаты исключительно лапароскопических ГЭ, среднее количество удаленных лимфатических узлов составило 34,3±8,2 [2, 12].

Обращает на себя внимание высокая частота послеоперационных осложнений, которая напрямую коррелирует с безопасностью оперативного вмешательства. Так, в группе лапароскопических ДСРЖ она составила 24,1%, а при лапароскопических ГЭ — 44,4%. Вместе с тем, в структуре послеоперационных осложнений удельный вес тяжелых осложнений (IIIb — V степени по классификации Clavien–Dindo) в подгруппе лапароскопических ДСРЖ составил 5,6%, а в подгруппе лапароскопических ГЭ – 11,1%. Очевидно, что в первую очередь хирургов во всем мире интересует частота несостоятельности швов анастомоза, как наиболее грозного осложнения. В нашем исследовании несостоятельность швов эзофагоэнтероанастомоза (ЭЭА) при лапароскопических вмешательствах имела место в 2 (7,4%) случаях. Данные осложнения не потребовали релапаротомии, а лечебная тактика была направлена на формирование наружного свища. Несостоятельности швов ГЭА в группе лапароскопических вмешательств не было. Если обратиться к мировой литературы, то мы увидим сопоставимую статистику. Так, в исследовании W. Kim и соавт. (2016) на 686 лапароскопических ДСРЖ несостоятельность швов

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей качества жизни пациентов в изучаемых группах

Показатель	Лап. ДСРЖ (**n=19**)	Откр. **ДСРЖ(n=21)**	Лап. ГЭ **(n=15)**	Откр. **ГЭ (n=18)**
Опросник **EORTC QLQ-C30 V.3**				
Общий статус здоровья (QoL)	59,5	49,1	52,1	58,5
Функциональные шкалы				
Физическое функционирование (PF)	78,8	69,4	74,9	70,5
Ролевое функционирование (RF)	76,2	68,8	60,4	66,7
Эмоциональное функционирование (EF)	74,8	80,5	84,4	72,2
Когнитивное функционирование (CF)	86,9	87,0	91,7	83,3
Социальное функционирование (SF)	82,1	87,0	83,3	66,7
Симптоматические шкалы				
Усталость (FA)	34,9	43,2	29,2	53,7
Тошнота и рвота (NV)	10,9	11,1	26,2	27,8
Боль (PA)	**28,6***	**40,7**	**27,1***	**41,7**
Одышка (DY)	**7,1***	**29,6**	**8,3***	**27,8**
Бессонница (SL)	38,1	48,1	29,2	38,9
Снижение аппетита (AP)	33,3	22,2	16,7	27,8
Запор (CO)	19,1	25,9	31,5	38,9
Диарея (DI)	16,7	11,1	8,3	17,8
Финансовые трудности (FI)	46,2	51,8	9,5	44,4
Модуль **EORTC STO-22**				
Функциональная шкала				
Удовлетворенность собственным телом (STOBI)	23,8	25,9	**16,7***	**33,3**
Симптоматические шкалы				
Дисфагия (STODYS)	12,4	14,8	16,7	12,9
Боль (STOPAIN)	**20,2***	**41,8**	**17,7***	**36,6**
Рефлюкс (STORFX)	23,1	22,2	5,5	14,8
Затруднения при приеме пищи (STOEAT)	20,5	22,5	11,1	17,1
Тревожность (STOANX)	38,9	34,6	43,1	53,7
Сухость во рту (STODM)	23,8	32,1	24,9	44,4
Вкус (STOTA)	11,9	13,7	46,2	66,7
Утрата волос (STOHL)	0	0	0	0

*-p<0,05 в сравниваемых подгруппах

ГЭА была диагностирована только в 5 (0,7%) случаях, тогда как частота несостоятельностей швов ЭЭА при лапароскопических гастрэктомиях по данным Erito Mochiki и соавт. колеблется в пределах 10% [15].

Послеоперационная летальность в группе лапароскопических вмешательств (ДСРЖ и ГЭ) составила 1,2% и не имела статистически значимых различий с показателями послеоперационной летальности в группе открытых операций — 2,9%, (p>0,05).

Произвести сравнительный анализ данных по частоте послеоперационных осложнений сложно, поскольку авторы пользовались различными критериями и шкалами. Можно предположить, что осложнения I степени по классификации Clavien-Dindo в ряде статистик вообще не учитывались, поскольку они протекают субклинически и не требуют никакого лечения.

Нами отдельно не анализировалась частота релапаротомий, поскольку очевидным является тот факт, что релапаротомия как таковая не является осложнением оперативного вмешательства, а только способом его устранения. Низкая частота релапаротомий в большей степени характеризует не безопасность вмешательства, а возможности стационара по диагностике и миниинвазивному купированию осложнений.

Одним из важнейших показателей, влияющих на выбор метода лечения у пациентов с онкологической патологией, является качество жизни. Существует мнение, что без оценки этого параметра нельзя объективно судить о достоинствах и недостатках того или иного метода лечения. В таблице 4 представлена сравнительная характеристика показателей качества жизни пациентов из групп лапароскопических и открытых вмешательств согласно опроснику EORTC QLQ-C30 V.3 и модулю EORTC STO-22.

Анализ полученных данных, как и ожидалось, продемонстрировал достоверно меньшую интенсивность боли в послеоперационном периоде в группе лапароскопических вмешательств. Менее выраженный послеоперационный боле-

Рис. 1. Тренд снижения времени лапароскопических ДСРЖ

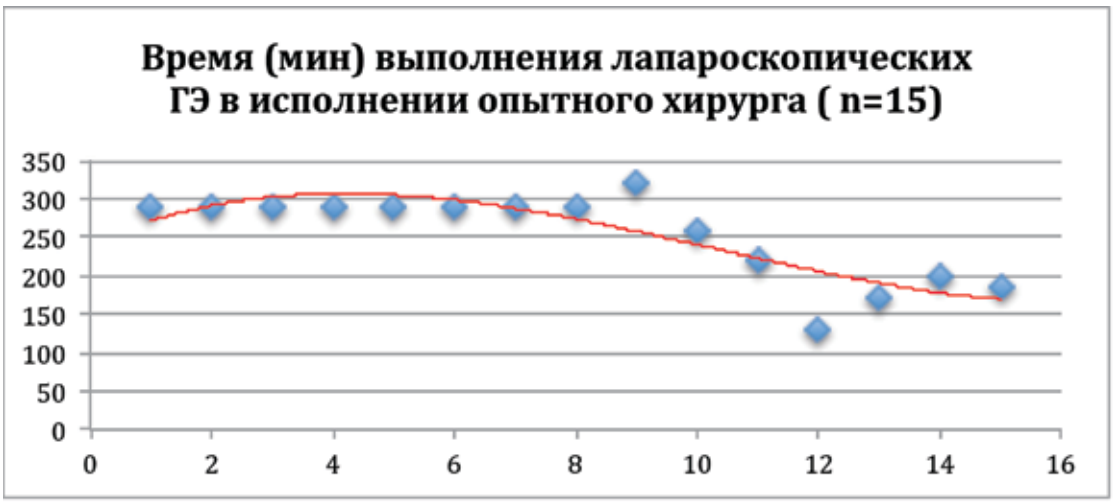


Рис. 2. Тренд снижения времени лапароскопических ГЭ

вой синдром в подгруппах лапароскопических вмешательств мы связываем с отсутствием широкой лапаротомной раны, необходимости в использовании ранорасширителей, а также более щадящими манипуляциями в брюшной полости, поскольку именно в коже и париетальной брюшине сосредоточено основное количество ноцицептивных рецепторов. Статистически значимые различия по функциональной шкале удовлетворенности собственным телом модуля EORTC STO-22 в подгруппах больных, перенесших ГЭ, можно объяснить тем, что, несмотря на утрату целого органа и выраженные психо-эмоциональные переживания пациентов по этому поводу, лапароскопический доступ создает иллюзию меньшего объема оперативного вмешательства.

Возможность освоения и воспроизведения метода является одной из важных характеристик оперативного вмешательства для хирурга. С целью оценки кривой обучения лапароскопическим ДСРЖ и ГЭ нами были проанализированы показатели одного хирурга, имеющего значительный опыт выполнения открытых вмешательств при раке желудка (более 300 ДСРЖ и более 150 ГЭ), а также опыт выполнения лапароскопических вмешательств на ободочной и прямой кишках. Анализу были подвергнуты такие показатели, как длительность операции, объем интраоперационной кровопотери и частота послеоперационных осложнений. Полученные данные, как и предполагалось выше, продемонстрировали снижение длительности лапароскопических ДСРЖ по мере накопления опыта их выполнения, однако статистически значимые различия по этому показателю были отмечены только после выполнения 25 лапароскопической ДСРЖ. В то же время, этот факт еще не трактуется нами как выход на плато кривой обучения, поскольку кривая даже после выполнения 30 последовательных лапароскопических ДСРЖ все еще носит пологий характер, то есть продолжается процесс освоения и совершенствования метода (рис. 1).

При оценке кривой обучения лапароскопическим ГЭ достоверное уменьшение длительно-

сти выполнения вмешательств наблюдалось уже после 10 операции, что, по-видимому, обусловлено реализацией накопленного опыта при выполнении лапароскопических ДСРЖ. При этом данный факт также нельзя трактовать как точку выхода на плато кривой обучения (рис. 2).

Наши данные совпадают с данными, предоставленными корейскими коллегами. В исследовании M.C. Kim и соавторов (2005) было продемонстрировано, что выход на плато кривой обучения лапароскопическим ДСРЖ наступает после 50 вмешательства и проявляется статистически значимым уменьшением его длительности. Так, средняя длительность первых 50 лапароскопических ДСРЖ составила 251±47 мин, последних 40 (после выхода на плато кривой обучения) — 197± 28 мин, тогда как статистически значимых различий в показателях интраоперационной кровопотери и необходимости гемотрансфузий, частоте послеоперационных осложнений и среднем койко-дне в процессе освоения методики и после выхода на плато кривой обучения не отмечалось [12].

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании не выявлено статистически значимой разницы в частоте послеоперационных осложнений, количеству удаленных лимфатических узлов, частоте R0 резекций при выполнении лапароскопических и открытых радикальных операций у больных раком желудка, что указывает на безопасность и онкологическую адекватность малоинвазивных вмешательств. Несмотря на большую продолжительность лапароскопических вмешательств, они продемонстрировали ряд преимуществ, таких как меньший объем интраоперационной кровопотери и лучшее качество жизни в раннем послеоперационном периоде, главным образом, за счет меньшей интенсивности послеоперационного болевого синдрома.

Кроме того, анализ кривой обучения лапароскопическим радикальным операциям продемонстрировал, что данные вмешательства относятся к разряду энерго- и ресурсоемких, требующих высокого уровня мануальных навыков хирурга для выхода на плато кривой обучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Классификация злокачественных опухолей / Под ред. Л.Х. Собина и др.; пер. С англ. научн. ред. А.И. Щеголев, Е.А. Дубова, К.А. Павлов. – М.: Логосфера, 2011. – 304 с.
2. Chen K., Pan Y., Cai J.Q. et. al. Intracorporeal esophagojejunostomy after totally laparoscopic total gastrectomy: A single-center 7-year experience // World J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22. – № 12. – P. 3432-3440.
3. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience // Ann Surg. – 2009. – Vol. 250. – P. 187–96.
4. ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up/ E.C.Smyth, M. Verheij, W. Allum et al // Ann Oncol. – 2016. – Vol. 27. – № 5. – P. 38 — 49.
5. GLOBACAN 2012: Estimated Cancer Incedence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Электронный ресурс] — Электрон. текстовые дан. – 2012. – http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
6. Haverkamp L., Brenkman H.J., Seesing M.F. et.al Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer, a multicenter prospectively randomized controlled trial (LOGICA-trial) // BMC Cancer. – 2015. – Vol. 29. – № 15. – P. 556.
7. Inaki N., Etoh T., Ohyama T.A Multi-institutional,Prospective, Phase II Feasibility Study of Laparoscopy-Assisted Distal-Gastrectomy with D2 Lymph Node Dissection for Locally Advanced Gastric Cancer (JLSSG0901) // World J. Surg. – 2015. Vol.39. – № 11. – P. 2734-2741.
8. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) / Japanese Gastric Cancer Association // Gastric Cancer. – 2011. – Vol. 14. – № 2. – P. 113-123.
9. Jeong O., Park Y.K. Clinicopathological features and surgical treatment of gastric cancer in South Korea: the results of 2009 nationwide survey on surgically treated gastric cancer pa- tients // J. Gastric Cancer. – 2011. – Vol. 11. – P. 69–77.
10. Katai H., Mizusawa J., Katayama H. et. al. Short-term surgical outcomes from a phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0912 // Gastric Cancer. – 2016.
11. Kim W., Kim H.H., Han S.U. et.al Korean Laparo-endoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Decreased Morbidity of Laparoscopic Distal Gastrectomy Compared With Open Distal Gastrectomy for Stage I Gastric Cancer: Short-term Outcomes From a Multicenter Randomized Controlled Trial (KLASS-01) // Ann Surg. – 2016. – Vol. 263. – №1. – P. 28-35.
12. Kim M.C., Jung G.J., Kim H.H. Learning curve of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with systemic lymphadenectomy for early gastric cancer // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11(47). – P. 7508-11.
13. Kitano S., Iso Y., Moriyama M. et al Laparoscopy-assisted Billroth I Gastrectomy // Surg Laparosc Endosc. – 1994. – Vol. 4. – № 2. – P. 146-148.
14. Kitano S., Shiraishi N., Uyama I. et al. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan // Ann. Surg. – 2007. – Vol. 245. – № 1. – P. 68-72.
15. Mochiki E., Toyomasu Y., Ogata K. et. al. Laparoscopically assisted total gastrectomy with lymph node dissection for upper and middle gastric cancer // Surg Endosc. – 2008. – Vol. 22. – № 9. – P. 1997-2002.
16. Shinohara T., Satoh S., Kanaya S. et. al. Laparoscopic versus open D2 gastrectomy for advanced gastric cancer: a retrospective cohort study // Surg Endosc. – 2013. – Vol. 271. – P. 286-94.
17. Son T., Hyung W.J. Laparoscopic gastric cancer surgery: Current evidence and future perspectives // World J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22. – № 2. – P. 727-35.

18. Yang H.K., Suh Y.S., Lee H.J. et. al. Minimally invasive approaches for gastric cancer-Korean experience // J. Surg. Oncol. – 2013. – Vol. 107. – P. 277–281.

Поступила в редакцию 16.01.2017 г.

A.M. Karachun[1,2], Yu.V. Pelipas[1], P.A. Sapronov[1], O.A. Kozlov[1], D.P. Asadchaya[1]

Prospective non-randomized case-control study: immediate results of radical laparoscopic interventions for gastric cancer, the experience of a single center

[1]N.N. Petrov Research Institute of Oncology
[2]I.I. Mechnikov North-West State Medical University
St. Petersburg

The aim of this study was to define safety and oncological adequacy of radical laparoscopic interventions in gastric cancer (GC) in the conditions of a specialized oncology center. Materials and methods. The study included 193 (108 men and 85 women) with a histologically verified gastric adenocarcinoma of varying degrees of differentiation or cricoid-cell carcinoma with stage T1b-T4a cN0-N1 according to the UICC / TNM classification (7th edition). The study was prospective. The main group (laparoscopic interventions) included 81 patients: 54 underwent distal subtotal resections of the stomach (DSRS) and 27 underwent gastrectomies (GE); 101 patients (66 DSRSs and 35 GEs) contained the control group (open interventions). Separate group of 11 patients were with a conversion access.

Results. The average duration of the laparoscopic DSRS was 209.6 ± 50.4 minutes, the open DSRS — 168.9 ± 44.1 minutes ($p < 0.05$). The mean duration of laparoscopic GE was 241.7 ± 60.3 min, while the open GE was 185.1 ± 48.9 min ($p < 0.05$). The average volume of intraoperative blood loss for laparoscopic DSRS was 100 ± 65.4 ml, with open DSRS — 217.4 ± 102.5 ml ($p < 0.05$) and for laparoscopic and open GE it was 105.5 ± 45.2 ml and 247.1 ± 87.4 ml, respectively ($p < 0.05$). The average number of removed lymph nodes in laparoscopic DSRS was 24,7 ± 5,1, with open DSRS — 25,4 ± 6,7 ($p > 0,05$), while in laparoscopic and open GE it was 25,1 ± 6, 4 and 26.8 ± 5.3, respectively ($p > 0.05$). In all cases of laparoscopic interventions R0 resection was performed. In the structure of postoperative complications the specific gravity of severe complications (IIIb — V degree according to the classification of Clavien-Dindo) in the subgroup of laparoscopic DSRS was 5.6%, in the subgroup of open DSRS — 6% ($p > 0.05$), and in subgroups of laparoscopic and open GE — 11.1% and 8.6%, respectively ($p > 0.05$). Postoperative lethality in the group of laparoscopic interventions was 1.2%, in the open surgery group — 2.9% ($p > 0.05$). The analysis of training curves in the performance of laparoscopic interventions demonstrated that the experience of 30 laparoscopic DSRSs and 15 laparoscopic GEs did not allow promoting an access to the plateau but it demonstrated the trend in reducing the duration of operations when accumulating experience.

Conclusions. Radical laparoscopic operations for stomach cancer are safe and oncologically adequate. The absence of long-term results of treatment dictates the necessity of continuing the study. Key words: gastric cancer, laparoscopic gastrectomy, laparoscopic distal subtotal resection of the stomach, quality of life, training curve

©Коллектив авторов, 2017
УДК 618.19-006:615.357

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

В.Ф. Семиглазов[1,2], П.В. Криворотько[1,2], Г.А. Дашян[1], Е.К. Жильцова[1], О.А. Иванова[1], В.Г. Иванов[1], А.А. Бессонов[1], К.С. Николаев[1], А.В. Комяхов[1], К.Ю. Зернов[1], Т.Т. Табагуа[1], Л.П. Гиголаева[1], В.В. Семиглазов[1]

Неоадъювантная системная терапия рака молочной железы (ретроспективный и проспективный анализ)

[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ,
[2]ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Представлены непосредственные и отдаленные результаты неоадъювантной эндокринотерапии в сравнении с химиотерапией при ER+ раке молочной железы и химиотерапии (таксаны+карбоплатин) при трижды-негативном подтипе опухоли. При люминальном А подтипе отмечена тенденция к улучшению 10-летней безрецидивной выживаемости у получавших эндокринотерапию в сравнении с химиотерапией (72.8% против 53.9%; p=0.062). При коэкспресии ER+/HER2+ полный патоморфологический регресс(pCR) у получавших таргетную терапию достигается лишь у 5.9% пациентов. Среди пациентов с трижды-негативным РМЖ отмечена тенденция к большей частоте pCR получавших неоадъювантную химиотерапию паклитакселом+карбоплатин.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадъювантная эндокринотерапия, химиотерапия

В настоящее время оценка системного лечения рака молочной железы требует проведения большого количества рандоминизированных исследований с участием тысяч пациентов на протяжении нескольких лет, прежде чем появятся результаты. Последствия с точки зрения времени и затрат огромные.

Использование надежных промежуточных точек после неоадъювантного лечения позволяет за более короткое время оценить эффективность препарата – чувствительности к нему in vivo и облегчить дальнейшее понимание молекулярных изменений, связанных с опухолью. Главное преимущество неоадъювантной терапии заключается в том, что опухоль, которая остается в молочной железе пациента во время терапии, оценивается клинически и с помощью лучевых методов изображения, что позволяет оценить эффект лечения в короткие сроки. Трепан-биопсия может быть выполнена до, во время и в конце лечения, что может быть использовано для изучения меняющихся молекулярно-генетических характеристик опухоли. Будущее молекулярного профилирования резидуальной опухоли имеет потенциал для персонализированной терапии больных с раком молочной железы, особенно с высоким риском рецидива [1, 2].

После открытия различных биологических подтипов рака молочной железы (РМЖ) планирование разных видов системной терапии стало основываться на более объективных и надежных критериях.

В данной статье, в основном, представлены результаты неоадъювантной системной терапии при двух биологически диаметрально противоположных опухолях: гормонзависимых (ER и/или PR+) люминальных подтипах, встречающихся у 70-75% пациентов с РМЖ, и трижды-негативном подтипе (ER-, PR-, HER2-), встречающимся у 15% пациентов с РМЖ.

Неоадъювантная эндокринотерапия в сравнении с неоадъювантной химиотерапией у постменопаузальных женщин

Материалы и методы

Имеется очень мало исследований, сравнивающих первичную эндокринотерапию с химиотерапией ER+ РМЖ. В попытках сохранить или исключить необходимость проведения неоадъювантной химиотерапии у постменопаузальных женщин с гормон-чувствительным неметастатическим РМЖ, в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова [7] провели 1-е в мире рандоминизированное исследование II фазы, сравнивающее первичную эндокринотерапию с химиотерапией. Пациенты рандоминизировались на получение в течение 3-4 мес. предоперационного лечения эксеместаном 25 мг (n=60), анастразолом 1 мг ежедневно (n=61) или 4-х циклов неоадъювантной химиотерапии(доксорубицин 60 мг/м^2 с паклитакселом 200 мг/м^2 каждые 3 недели, n=118).

Результаты

Частота выполнения органосохраняющих операций была выше в эндокринной группе (33% vs 24%, p=0,058). Токсичность наблюдалась чаще у пациентов, получавших предопера-

ционную химиотерапию (алопеция 79%, нейтропения 3/4 степени у 33%, нейропатия 2 степени и более у 30%).

По данным ретроспективного иммуногистохимического определения биологических подтипов РМЖ, большинство пациентов (133 или 55,6%) имели люминальный А подтип (70 пациентов получали неоадъювантную эндокринотерапию, 63 пациента – химиотерапию). Люминальный В (HER2-негативный) идентифицирован у 75 пациентов (31.4%), 37 пациентов получали эндокринотерапию, 38 пациентов – химиотерапию.

Люминальный В (HER2-позитивный) идентифицирован у 31 пациента(13%), 14 из них получили эндокринотерапию, 17 пациентов – химиотерапию (без анти-HER2 таргетной терапии). Исследование показало явную тенденцию к улучшению показателей 10-летней безрецидивной выживаемости при люминальном А подтипе РМЖ в группе пациентов, получивших неоадъювантную эндокринотерапию в сравнении с химиотерапией (72.8% против 53.9%, p=0.062). Не выявлено значимых отличий показателей 10-летней безрецидивной выживаемости (41% против 40%) и общей выживаемости (49.9% против 52.7%, p=0.5) в группе с люминальным В подтипом РМЖ между 51 больной, получавшей неоадъювантную эндокринотерпаию и 55 женщинами, которые получали химиотерапию. Следовательно, неоадъювантная (предоперационная) эндокринотерапия представляет собой более эффективное и безопасное лечение, чем химиотерапия у постменопаузальных пациентов с люминальным А подтипом РМЖ.

Сочетание неоадъювантной эндокринотерапии *с* таргетной терапией

Перекрестные связи между ER и внутриклеточными сигналами тирозинкиназных рецепторов, таких как HER2, ErbB-1 (EGFR), или тромбоцитарным фактором роста (PDGFR) играют роль в de novo или приобретенной гормональной резистентности. Многие PI3K/AKT/mTOR сигнальные пути могут участвовать в развитии резистентности к гормонотерапии и являются мишенями для исследования новых препаратов в преодолении гормональной резистентности. В современных клинических испытаниях неоадъювантной терапии исследуются новые таргетные препараты и их корреляция с клиническим ответом и биомаркерами. Эти испытания могут быть использованы для идентификации механизмов действия новых агентов, а также для прогнозирования оптимальной адъювантной терапии для отдельных пациентов. В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в рандоминизированном международном исследовании II фазы, сравнили неоадъювантный эверолимус (ингибитор mTOR) плюс летрозол 2.5 мг ежедневно с летрозолом в течение 4 месяцев до операции у 270 пациентов с ER+ РМЖ. Частота ответа при физикальном обследовании и уменьшение Ki67 на 14 дней были выше в первой группе (соответственно, 68.1% против 59.1%; p=0.062 и 57% против 30%, p<0.01). Результаты этого исследования показали значимое увеличение безрецидивной выживаемости у пациентов с ER/PR+ РМЖ, что привело к быстрому одобрению FDA эверолимуса в сочетании с эксеместаном или летрозолом [2, 3].

Анализ данных, полученных Институтом при участии в проекте «Неосфера», показывает, что при коэкспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2(ER+/HER2+) наблюдается наименьшая чувствительность даже к двойной таргетной блокаде HER2. Из 51 пациента с ER/HER2+ опухолями, подвергшихся неоадъювантной таргетной терапии (пертузумаб + трастузумаб), полный патоморфологический регресс достигнут лишь у 5.9% пациентов против 27.3% в группе с ER-негативными опухолями [4, 5]. Основываясь на полученных данных, в институте запланировано исследование комбинированной неоадъювантной эндокринотерапии и анти-HER2 терапии у пациентов с коэкспрессией ER+ и HER2+.

Трижды-негативный рак молочной железы

Трижды-негативный РМЖ (ТН РМЖ) составляет около 15% всех форм рака молочной железы. По данным ИГХ-исследования, ТН РМЖ не содержит рецепторов стероидных гормонов и не экспрессирует HER2. Чаще всего это рак с базальным фенотипом, экспрессией эпидермального фактора роста, обладающий высокой чувствительностью к препаратам, повреждающим ДНК. У 10% больных с трижды-негативным РМЖ выявляется мутация BRCA1, при этом 80% больных с мутацией BRCA1 относятся к трижды негативному подтипу. Несмотря на то, что до 80% больных с ТН РМЖ относятся к базальноподобному подтипу, нельзя ставить знак равенства между этими понятиями. Трижды-негативный РМЖ чувствителен к цитотоксическим препаратам, особенно повреждающим ДНК. При ретроспективном анализе больших рандомизированных исследований CALGB 9344 и GEICAM показана эффективность таксанов при ТН РМЖ, так же как была показана чувствительность ТН РМЖ к антрациклинам (высокий процент ответа при коротком периоде до прогрессирования). Комбинация таксанов с антрациклинами чаще всего используется при ТН РМЖ. Особый интерес привлекла к себе противоопухолевая ак-

тивность производных платины при ТН РМЖ [6]. Специальные исследования показали, что производные платины действительно высокоактивны лишь при трижды негативном РМЖ с мутацией BRCA. D. Silver и соавт. [8] использовали цисплатин в неоадъювантном режиме и получили полный эффект у 14 из 28 больных с ТН РМЖ, включая 6 полных ответов, однако среди этих 6 пациентов было двое носителей мутации BRCA1. При исключении этих больных из анализа полный ответ на цисплатин у больных с ТН РМЖ составил 14%.

Материалы и методы

В НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова проводится открытое моноцентровое рандомизированное исследование препарата **эр**ибулин в сравнении с паклитакселом в **н**ео**а**дъювантном лечении больных трижды — негативным раком молочной

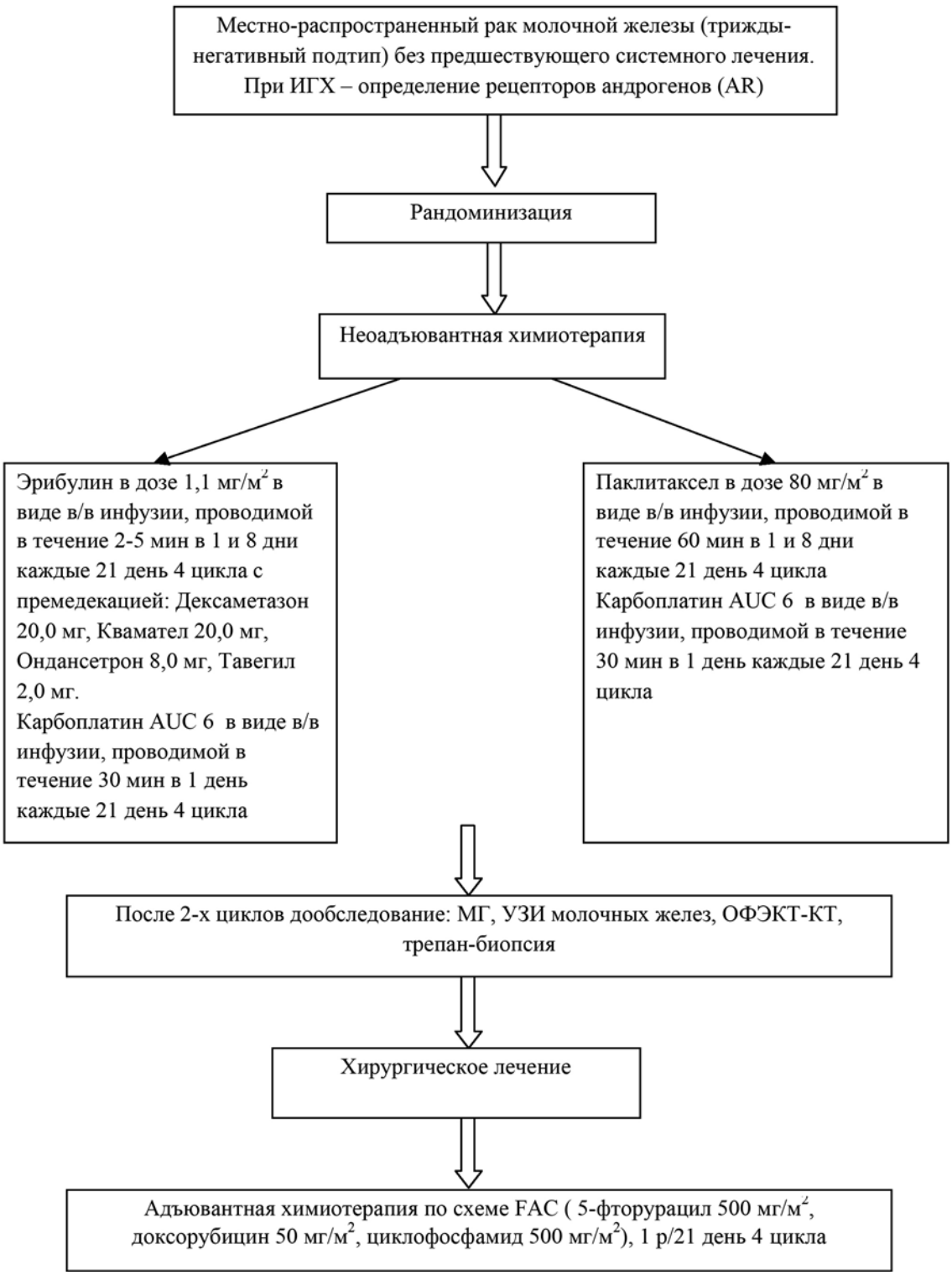


Рис. 1. Дизайн исследования неоадъювантной терапии трижды-негативного рака молочной железы

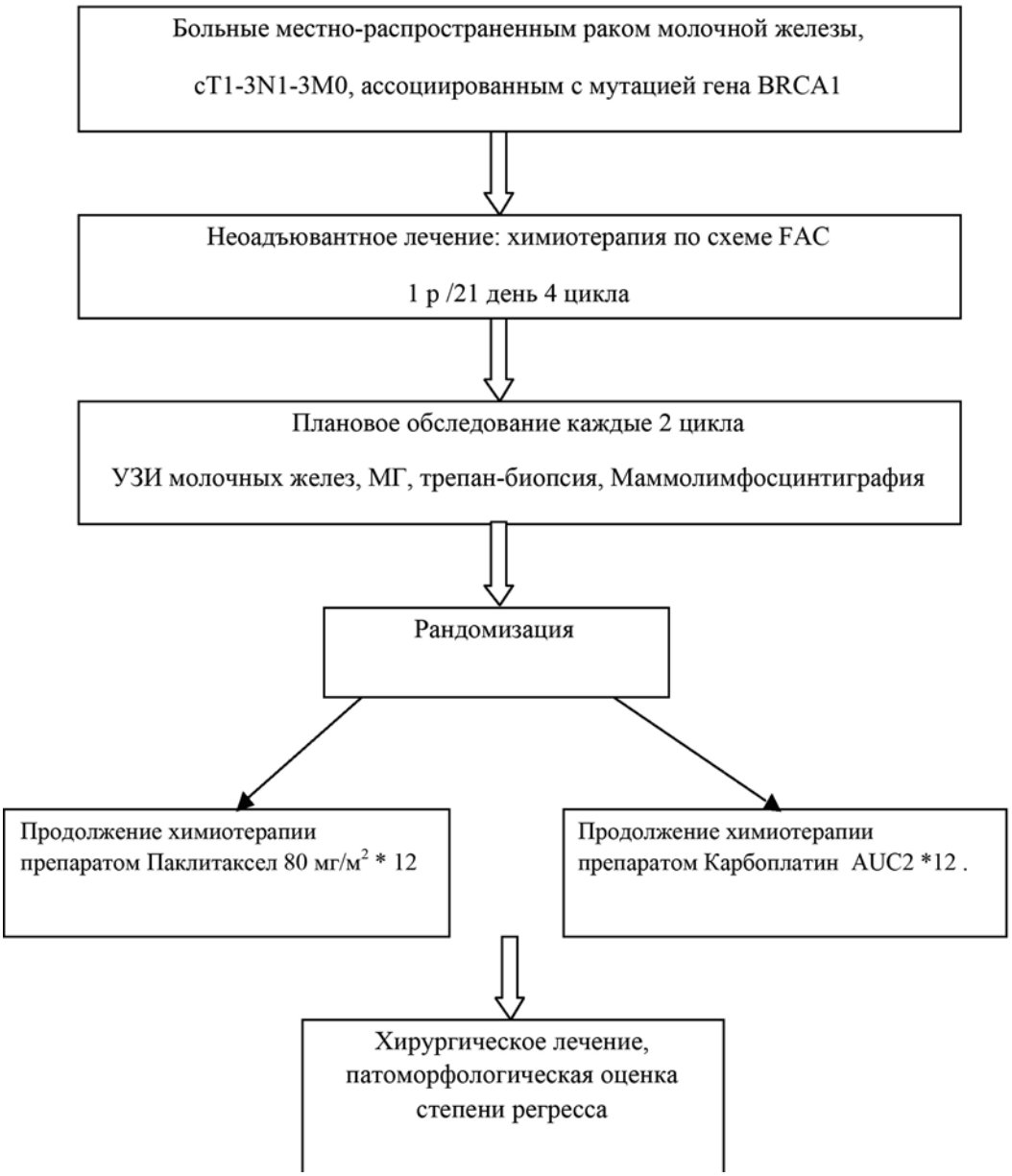


Рис. 2. Дизайн исследования: неоадъювантная терапия пациентов с мутацией BRCA 1/2

железы в сочетании с карбоплатином. В исследование планируется включить 50 больных с последующей рандомизацией на 2 группы, в каждую из которых путем блочного разделения включаются: в 1 подгруппе лечатся пациентки препаратом Эрибулин в 1 и 8 день в комбинации с Карбоплатином в 1-й день, во 2 группе – Паклитакселом в комбинации с Карбоплатином; в адъювантном режиме во всех группах проводится химиотерапия по схеме FAC, 4 цикла. На амбулаторном этапе проводится обследование — маммография, УЗИ молочных желез, МРТ и ОФЭТ-КТ, трепан-биопсия опухоли молочной железы с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (ER, PR, AR, Ki67, HER2), анализ крови на BRCA-мутации. В исследовании проводится 4 цикла химиотерапии с оценкой эффекта после 2-го цикла и 4-го цикла (с использованием всех вышеуказанных методик) (дизайн исследования на рис. 1).

Результаты

Полученные на данный момент результаты с помощью вышеуказанных методов диагностики не выявили достоверных различий ответа на лечение. Отмечается тенденция к большей частоте полных патоморфологических ответов (pCR) в группе пациентов, получавших НАХТ по схеме Паклитаксел + Карбоплатин (у 8 и 5 пациенток из 2 и 1 группы соответственно). Эти данные коррелируют с результатами ОФЭТ–КТ и УЗИ молочных желез с эластографией при динамическом наблюдении (ОФЭТ-КТ полный регресс в 1–й группе у 3 больных, во 2-ой у 10; УЗИ молочных желез 1 группа полный регресс у 1 больной, во второй группе у 12 пациентов). Набор в группы исследований продолжается.

На рис. 2 представлен дизайн неоадъювантного исследования пациентов в основном с трижды-негативным РМЖ с мутацией BRCA 1/2 (founder – мутации).

Заключение

Успех системного лечения, проявляющийся в заметном увеличении безрецидивной и общей выживаемости, очевиден. Однако тщательный анализ неоадъювантного этапа лечения показывает, что далеко не все пациенты, стратифицированные по иммуногистохимическому подтипу РМЖ, отвечают на терапию. У значительной части леченных пациентов при патоморфологическом исследовании выявляется так называемая резидуальная (остаточная) опухоль. Поэтому следующим этапом исследований отделения будет проведение проспективных клинических испытаний адъювантной терапии резидуальных опухолей с учетом молекулярно-генетического подтипа заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. – Москва, СИМК, 2014. – 352 с.
2. Семиглазов В.Ф, Семиглазов В.В., Криворотько П.В. Руководство по лечению раннего рака молочной железы. – Спб, «Книга по требованию», 2016. – 154 с.
3. Baselga J., Semiglazov V., van Dam P. et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patiens with estrogen receptor-positive breast cancer // J. Clin. Oncoloogy. – 2009. – Vol. 27(16). – P. 2630-7.
4. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negativecohort // Lancet. – 2010. – Vol. 375 – P. 377-384.
5. Gianni L., Pienkowski T., Im Y H. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoShere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial // Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13 – P. 25-32.
6. Lehman B., Pietenpol J., Tan A. Triple-negative breast cancer: molecular subtypes and new targets foe therapy. – ASCO Educational book; 2015. – pp. 31-39.
7. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A. et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patiens with estrogen receptor-positive breast cancer // Cancer. – 2007. – Vol. 110 (2). – P. 244-54.
8. Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C. et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28. – № 7. – P. 1145–1153.

Поступила в редакцию 16.01.2017 г.

V.F. Semiglazov[1,2], P.V. Krivorotko[1,2], G.A. Dashyan[1], E.K. Zhiltsova[1], O.A. Ivanova[1], V.G. Ivanov[1], A.A. Bessonov[1], K.S. Nikolaev[1], A.V. Komyakhov[1], K.Yu. Zernov[1], T.T. Tabagua[1], L.P. Gigolaeva[1], V.V. Semiglazov[1]

Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer (retrospective and prospective analysis)

[1]N.N. Petrov Research Institute of Oncology
[2]I.I. Mechnikov North-West State Medical University
St. Petersburg

There are presented the immediate and long-term results of neoadjuvant endocrine therapy versus chemotherapy in ER+ breast cancer and chemotherapy (carboplatin + taxane) at triple-negative tumor subtype. We marked a tendency of improving a 10-year disease-free survival at luminal A subtype in patients who received endocrine therapy compared with chemotherapy (72.8% vs. 53.9%; p=0.062). Only 5.9% of patients with ER+ /HER2+ co-expression, who received target therapy, reached complete regression (pCR). There was a greater frequency of pCR, among patients with triple-negative breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel + carboplatin.

Key words: breast cancer, neoadjuvant endocrine therapy, chemotherapy

©Коллектив авторов, 2017
УДК 618.19-006.6-073

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

П.И. Крживицкий[1], С.Н. Новиков[1], С.В. Канаев[1], О.А. Клиценко[2], Н.Д. Ильин[1], Н.С. Попова[1], О.И. Пономарева[1],А.В. Черная[1], Е.С. Труфанова[1], П.В. Криворотько[1,2]

ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов у больных раком молочной железы

[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
[2]ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Выявлена информативность ОФЭКТ-КТ с использованием 99mTc-МИБИ в диагностике метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. При анализе и сопоставлении с данными морфологии установлены основные критерии метастатического поражения лимфатических узлов и разработана комплексная оценка риска их множественного (>2) поражения с помощью суммарного балла риска (СБР). Основными критериями поражения и пороговыми значениями, превышение которых достоверно увеличивало частоту множественных поражений лимфоузлов были: максимальный размер первичной опухоли (>20мм), размеры лимфатических узлов по длинной (>12мм) и короткой осям (>10мм), толщина кортикального слоя (>4мм), форма (округлая), структура (солидная), количество выявленных измененнных лимфатических узлов (>1), степень гиперфиксации в них РФП (выраженная и умеренная). Разработанная комплексная модель оценки риска метастатического поражения подмышечных лиматических узлов позволяет с вероятностью 96% исключить множественное (>2) поражение у больных с низким значением СБР.

Ключевые слова: ОФЭКТ-КТ, рак молочной железы, метастазы

Введение

Несмотря на биологические характеристики первичной опухоли, статус регионарных лимфатических узлов остается одним из существенных факторов, влияющих на выбор лечебной тактики у больных раком молочной железы (РМЖ).

К сожалению, при анализе состояния регионарных лимфатических узлов (ЛУ), информативность таких стандартных «анатомических» методов лучевой диагностики как, маммография (МГ), рентгеновская компьютерная томография (РКТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ), остается недостаточной: чувствительность не превышает 40-83%, специфичность – 70-89%, общая точность – 72-80% [2, 7, 13]. Также не оправдались надежды на существенное улучшение результатов диагностики с помощью «функциональных» методов визуализации – позитронной эмиссионной и однофотонной эмиссионной томографии [4, 9, 10, 14]. Принимая во внимание разные принципы получения диагностической информации, можно предположить, что использование гибридных аппаратов позволит увеличить информативность оценки регионарных ЛУ. Так, исследование, проведенное С.В. Канаевым и соавт., показало, что совместное использование данных УЗИ и маммосцинтиграфии с 99mTc-Технетрилом (МИБИ), существенно увеличивает показатели чувствительности и специфичности в диагностике метастатического поражения подмышечных ЛУ [1]. В этой связи, особого внимания заслуживает оценка возможностей нового гибридного аппарата, сочетающего в себе однофотонно-эмиссионную компьютерную томографию и рентгеновскую компьютерную томографию — ОФЭКТ-КТ. Этот новый гибридный метод диагностики позволяет одновременно получать как анатомическую, так и функциональную информацию о состоянии органов и тканей, а также оценивать степень выраженности нарушений в последних [6, 8]. В нашей работе была изучена информативность ОФЭКТ-КТ в диагностике вторичного поражения подмышечных ЛУ у больных раком молочной железы.

Материалы и методы

Обследовано 184 больных РМЖ в возрасте от 29 до 80 лет (55,9±0,87). Распределение по критерию «Т» было следующим: Т1 – 80 (43,5%), Т2 – 84 (45,6%), Т3 – 20 (10,9%) больных. Клинически у 18 (9,8%) пациенток пальпировались увеличенные подмышечные ЛУ, у 166 (90,2%) — патологических изменений выявлено не было. Всем пациентам после проведения клинико-инструментальных исследований и биопсии первичного очага, было выполнено оперативное лечение. Последнее включало в себя: удаление первичной опухоли (резекция и мастэктомия), а также биопсию сигнальных ЛУ (БСЛУ) и/или подмышечную лимфаденэктомию. Статус подмышечных

ЛУ был установлен с помощью гистологического исследования у всех больных.

С целью предоперационной оценки состояния подмышечных лимфатических узлов всем больным выполнено ОФЭКТ-КТ исследование на аппарате фирмы Siemens «Symbia T16». Детальное описание методики исследования было представлено нами ранее [8]. Общая эффективная доза, получаемая за одно гибридное исследование, составила от 12 до 14мЗв.

Полученные данные оценивали врач-рентгенолог и врач-радиолог с большим опытом работы. Врач-рентгенолог анализировал следующие характеристики подмышечных ЛУ: форма (овальная или округлая), размеры (по короткой и длинной оси), структура (наличие или отсутствие жировых ворот), толщина кортикального слоя в мм. Врач-радиолог проводил анализ полученных ОФЭКТ изображений подмышечной области и оценивал интенсивность накопления РФП (99mTc-МИБИ) в проекции подмышечных ЛУ согласно следующей классификации: первая (I) степень — незначительное накопление РФП, не превышающее поглощения в окружающей жировой клетчатке (уровень фона); вторая (II) степень — умеренное накопление РФП, превышающее уровень фона, но менее интенсивное, чем в окружающих мышечных структурах; третья (III) степень — активное поглощение РФП, равное по интенсивности мышечной ткани или выше. Кроме состояния подмышечных ЛУ на ОФЭКТ-КТ оценивали также размеры и локализацию первичной опухоли в молочной железе. По результатам морфологических исследований было сформировано две группы больных: 1 группа — нет поражения лимфатических узлов и/или микрометастазы в 1-2 сигнальных ЛУ, 2 группа — метастазы более чем в 2х ЛУ (множественное поражение ЛУ). Подробно изучили информативность ОФЭКТ-КТ в диагностике множественного метастатического поражения подмышечных ЛУ (метастазы более чем в 2х ЛУ).

Статистическая обработка полученной информации выполнялась с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Для прогностической оценки риска поражения лимфатических узлов использовали комплексный подход с построением «классификационных деревьев», вычислением пороговых значений, превышение которых достоверно увеличивало частоту метастатического поражения ЛУ и определением суммарного бала риска.

Результаты

При гистологическом исследовании удаленного материала в постоперационном периоде у 174 (94,6%) из 184 обследованных нами больных были диагностированы инвазивные карциномы, среди которых неспецифицированный и специфицированный раки верифицированы в 154 (88,5%) и 20 (11,5%) случаях соответственно. Еще у 10 (5,4%) обследованных больных были выявлены дольковые и протоковые карциномы «in situ» (DCIS и LCIS). По данным ОФЭКТ-КТ средние размеры опухолевых узлов составили 22,4±0,87 (мин.7мм., макс. 50мм). Следует отметить, что у 11 (6%) из 184 боль-

Таблица 1. Показатели информативности методов в диагностике метастатического поражения подмышечных ЛУ у больных РМЖ

Показатели информативности	Мтс поражение ЛУ		Множественное поражение ЛУ (более 2)	
	ОФЭКТ	КТ	ОФЭКТ	КТ
Чувствительность	0,8	0,48	0,84	0,64
Специфичность	0,84	0,88	0,74	0,82
Точность	0,76	0,75	0,73	0,79

Таблица 2. Показатели (критерии) риска метастатического поражения подмышечных ЛУ и выявленные пороговые значения у больных РМЖ

Критерии или показатели риска мтс поражения ЛУ	Зона (значение) риска
Максимальные размеры первичной опухоли в мм	больше 20 мм
Короткая ось ЛУ по КТ в мм	больше 10 мм
Длинная ось ЛУ по КТ в мм	больше 12 мм
Локальное утолщение кортикального слоя ЛУ по КТ в мм	больше 4 мм
Количество выявленных мтс ЛУ по ОФЭКТ-КТ	более 1
Форма ЛУ по КТ	округлые
Структура ЛУ по КТ	без ворот (солидная)
Степень гиперфиксация РФП в ЛУ	умеренная и/или выраженная

Таблица 3. Частота риска множественных поражений ЛУ (>2) при различных уровнях СБР

Уровень СБР	Поражение 0-1-2 ЛУ		Поражение >2ЛУ		Итого	Отношение рисков (OR)	P	Коэффициент корреляции
	абс.	%	абс.	%				
СБР 0-2	89	98,89%	1	1,11%	90	Риск минимальный	P<0,001	Rg=+0,88
СБР 3-5	58	85,29%	10	14,71%	68	15,34		
СБР > 5	12	46,15%	14	53,85%	26	103,83		
Всего	159	86,41%	25	13,59	184			

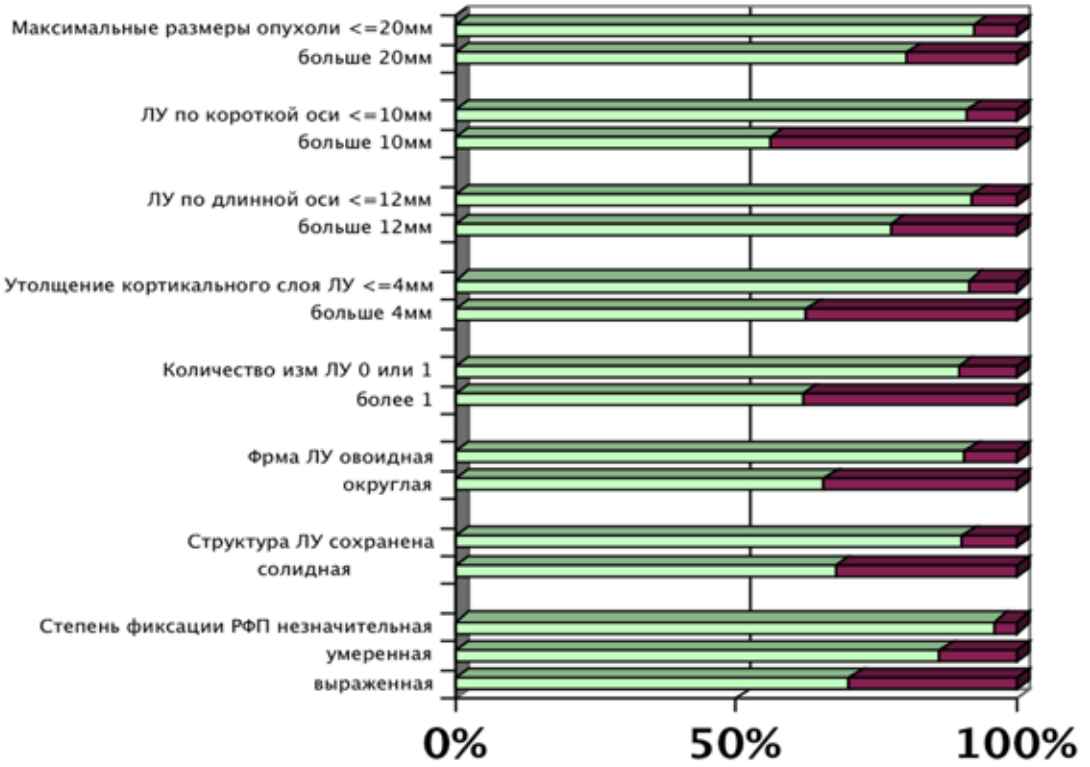


Рис. 1. Частота множественного (>2) поражения ЛУ при нахождении выявленных показателей в «неблагоприятной» зоне

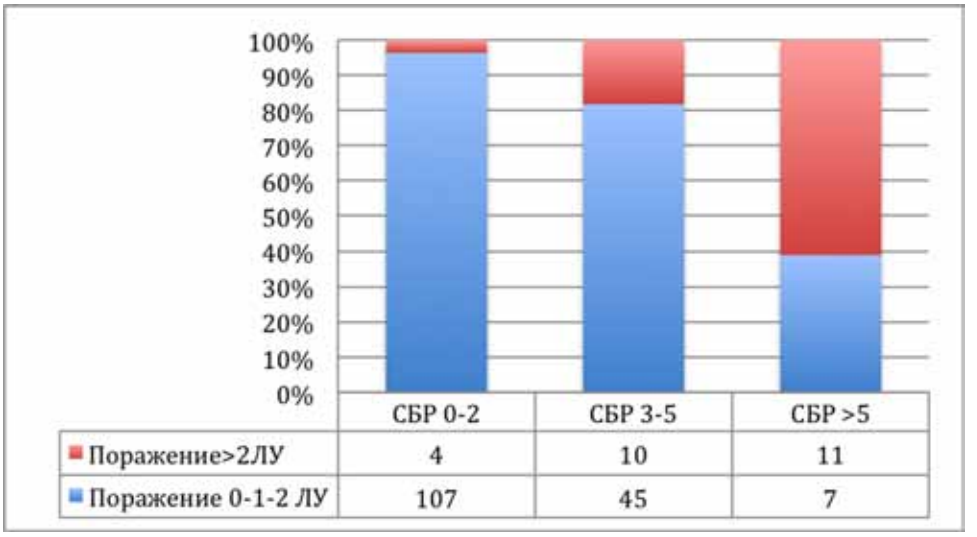


Рис. 2. Частоты множественного (>2) поражения подмышечных лимфатических узлов и его отсутвия у больных с установленными пороговыми значениями СБР

ных выявить первичную опухоль на ОФЭКТ-КТ с 99mTc-МИБИ не удалось. По данным гистологии размеры невизуализированных опухолей находились в диапазоне от 4 до 15мм (в среднем 9,1±0,69мм.). Солитарные опухолевые узлы по результатам гистологического исследования были выявлены у 160 (87%) обследованных больных, в остальных 24 (13%) случаях имел место мультицентричный или мультифокальный рост. Биологические подтипы были определены с помощью иммуногистохимических исследований у 154 больных (83,7%), преобладал люминальный «А» – 71,4%.

Для оценки состояния подмышечного лимфоколлектора у 97 пациентов была выполнена биопсия сигнальных ЛУ, при которой удаляли от 1 до 5 сигнальных ЛУ. У остальных 87 пациентов была выполнена подмышечная лимфаденэктомия с удалением от 6 до 21 ЛУ. У 25 больных показанием для выполнения подмышечной лимфаденэктомии явились интраоперационно выявленные метастазы в сигнальных ЛУ. В среднем

у каждой больной было удалено и гистологически изучено 6,2 ±0,34 ЛУ (медиана – 5, мин-1, макс-21).

При гистологическом исследовании метастазы в ЛУ выявлены у 62 (33,7%) из 184 обследованных больных. У 25 (40%) больных установлено поражение более 2 ЛУ. В остальных 37 (60%) наблюдениях опухолевый процесс был выявлен только в одном или двух сигнальных ЛУ.

Информативность ОФЭКТ и КТ данных в диагностике вторичного поражения подмышечных ЛУ представлены в табл. 1.

В процессе комплексного статистического анализа всех полученных нами при ОФЭКТ-КТ данных были выявлены основные показатели, позволяющие оценить риск множественного (больше 2) поражения ЛУ у больных РМЖ (табл. 2).

После этого нами на основе суммарного балла риска (СБР) была разработана комплексная модель оценки риска поражения более 2х подмышечных ЛУ. Для этого среди количественных показателей методом построения классификационных деревьев были определены пороговые значения (табл. 2), превышение которых достоверно увеличивало частоту множественных поражений ЛУ (рис. 1). Дополнительно учитывались такие признаки как: форма и структура ЛУ, степень гиперфиксации в них РФП. Для комплексной оценки риска множественного метастатического поражения подмышечных ЛУ у обследованных пациенток был сформирован СБР, который представляет собой арифметическую сумму выделенных показателей (параметров), находящихся в «неблагоприятной» зоне. Каждый из выделенных параметров в «благоприятной» зоне дает 0 баллов в «неблагоприятной» — 1 балл. В нашей группе обследованных больных СБР находился в диапазоне от 0 до 8 баллов, причем все выявленные показатели были полностью определены у всех 184 обследованных больных. У 159 пациенток с отсутствием или единичным поражением подмышечных лимфатических узлов СБР составил 2,03±0,15 балла. У 25 пациенток с множественным (>2) поражением ЛУ СБР составил 4,96±0,45 балла, что достоверно (P<0,001) выше. С помощью метода построения классификационных деревьев нами было рассчитано 2 пороговых значения СБР, являющихся принципиально значимыми. Соответствующие частоты представлены в табл. 3 и показаны на рис.2. Как видно, имеются достоверные (P<0,001) различия между частотой множественного поражения ЛУ при разных уровнях СБР. Причем, определяется выраженная взаимосвязь между вероятностью поражения ЛУ и величиной СБР коэффициент ранговой корреляции (Rg) + 0,88. Так, при СБР в

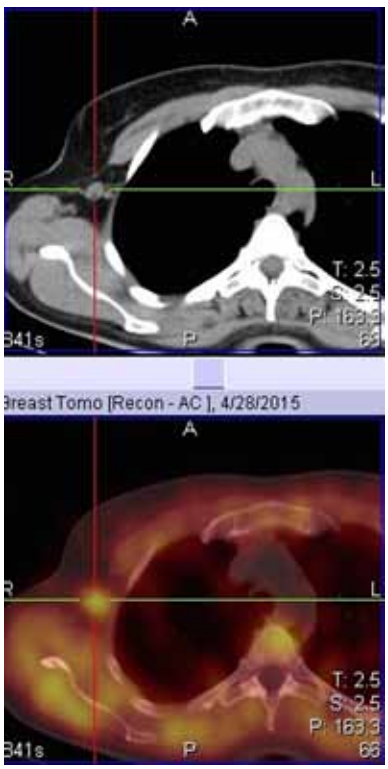


Рис. 3. Больная РМЖ,50 лет. Максимальные размеры первичной опухоли 24мм. При ОФЭКТ-КТ определяется выраженная гиперфиксация РФП 99mTc-МИБИ в подмышечном ЛУ. Последний незначительно увеличен до 11мм по короткой оси, имеет округлую форму и утолщенный до 5мм кортикальный слой. Ворота частично сохранены. СБР=5 баллам. При гистологическом исследовании метастатическое поражение ЛУ

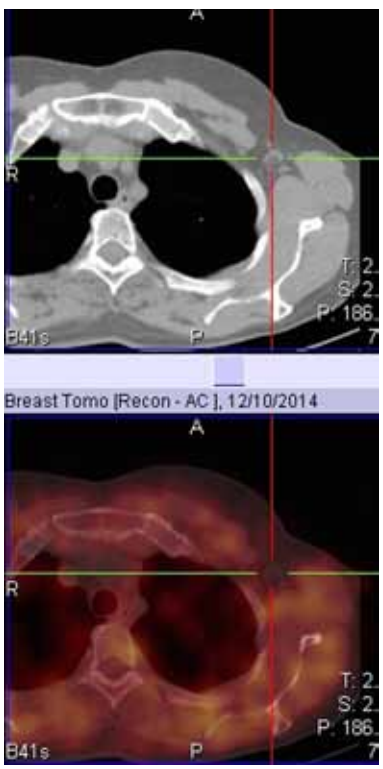


Рис. 4. Больная РМЖ, 53 года. Максимальный размер первичной опухоли 21мм. При ОФЭКТ-КТ фиксация РФП 99mTc-МИБИ в подмышечном ЛУ на уровне фона. При РКТ ЛУ не увеличен, имеет овоидную форму, кортикальный слой не утолщен. Ворота сохранены. СБР=1 баллу. Гистологическое исследование ЛУ – опухолевых клеток не обнаружено

диапазоне от 3 до 5 баллов риск множественного поражения увеличивается значительно по сравнению с благоприятным уровнем, когда СБР составляет не более 2-х баллов (OR=15,34), а при СБР больше 5 баллов риск увеличивается очень сильно (OR=103,83).

Таким образом, полученная нами комплексная модель показывает, что для оценки риска множественных поражений ЛУ у больных РМЖ необходимо обращать внимание на значения и сочетание всех выделенных нами параметров или показателей, определяющих уровень СБР. Разработанный нами алгоритм, позволяет с вероятностью 96% исключить множественное (>2) поражение подмышечных ЛУ у больных с низким значением СБР, не превышающим 0-2 балла (рис. 3). У больных с более высокими значениями СБР, находящимися в диапазоне от 3 до 5 баллов и более 5 баллов, вероятность поражения подмышечных ЛУ составляет 11% и 61% (рис. 4).

Обсуждение

Рентгеновская компьютерная томография и ультразвуковое исследование являются базовыми методами диагностики поражения подмышечных ЛУ у больных РМЖ. Основным критерием метастатического поражения является увеличение размеров ЛУ более 10мм по короткой оси. Изменения формы и нарушение структуры ЛУ, а также изменение толщины кортикального слоя, используются в качестве важных дополнительных признаков их вторичного поражения. Вместе с тем, низкая чувствительность КТ, которая при использовании любых критериев в нашем исследовании не превышает 48% в диагностике метастатического поражения в целом и 64% в диагностике множественного поражения (>2ЛУ), не позволяет рекомендовать этот метод в качестве рутинного средства инструментальной диагностики метастатического поражения подмышечных ЛУ. Полученные результаты практически полностью соответствуют многочисленным литературным данным [7,13,14]. В частности, метаанализ 16 наиболее крупных исследований показал, что чувствительность при использовании этих критериев в диагностике метастазов РМЖ в ЛУ варьирует от 44% до 71% [2].

Использование ОФЭКТ, как функционального метода диагностики, основано на иных принципах обнаружения патологических изменений. Так, в основу ОФЭКТ с туморотропным радиофармпрепаратом (РФП) МИБИ, положен феномен повышенного накопления меченых 99mTc липофильных катионов в митохондриях опухолевых клеток. В связи с тем, что метаболические изменения, как правило, предшествуют анатомической перестройке, принято считать, что «функциональные методы визуализации» обладают большей чувствительностью в диагностике опухолевых процессов. Однако, первый опыт использования меченых 99mTc липофильных катионов для выявления метастазов в ЛУ у больных РМЖ, принес некоторое разочарование, поскольку чувствительность и специфичность этого исследования в планарном режиме не превысила 41%-79% [3, 11, 12]. Основной причиной была низкая разрешающая способность используемой аппаратуры. Совершенствование инструментальной базы и появление ОФЭКТ способствовало возрождению интереса к применению сцинтиграфии в диагностике состояния регионарных ЛУ у больных РМЖ. В детальном обзоре Madeddu и Spanu [5] было показано, что использование ОФЭКТ с более высокой разрешающей способностью, привело к существенному росту чувствительности и специфичности. Так, в 2-х крупных европейских исследованиях [5, 10], включающих в себя данные 277 обследованных на ОФЭКТ больных РМЖ, чувствительность, специфичность и общая точность диагностики метастатического поражения подмышечных ЛУ достигла 87%-94%, 92%-93% и 90-92% соответственно.

Наш собственный опыт использования меченых 99mTc липофильных катионов в диагностике опухолевых изменений в подмышечных ЛУ у 184 больных РМЖ, указывает на более скромные возможности ОФЭКТ: чувствительность, специфичность и общая точность составили 80%, 84%, 76% в диагностике метастатического поражения в целом и 84%, 74% и 73% в диагностике множественного (>2) поражения соответственно. В качестве возможных причин такой вариабельности могут рассматриваться различия в клинических характеристиках обследованных больных, режимах сбора и реконструкции сцинтиграфических данных, критериев интерпретации полученных изображений. С нашей точки зрения, наиболее существенные сложности при анализе получаемых на ОФЭКТ данных связаны с неравномерностью накопления РФП в зоне интереса: поглощение в пораженных ЛУ, а также находящихся рядом сосудах и мышцах. Можно предположить, что использование гибридной технологии ОФЭКТ-КТ, обеспечивающей точную анатомическую локализацию очагов гиперфиксации РФП и тщательную оценку интенсивности накопления в них РФП, позволит повысить чувствительность и специфичность при выявлении метастазов в ЛУ. Представленные нами данные указывают на более высокие диагностические возможности ОФЭКТ-КТ по сравнению с РКТ, планарной сцинтиграфией и ОФЭКТ. Важным результатом выполненной

работы является разработка комплексной модели оценки риска поражения подмышечных ЛУ, на основе комбинированных анатомических и функциональных признаков, которые позволяют увеличить точность диагностики и обеспечивают 96% чувствительность в случаях их массивного (более 2 ЛУ) поражения.

Заключение

Все вышесказанное позволяет сделать следующие выводы:

1) использование технологии ОФЭКТ-КТ позволяет существенно повысить информативность неинвазивных методов диагностики метастатического поражения подмышечных ЛУ у больных РМЖ.

2) Использование комплексной модели риска поражения ЛУ с использованием комбинированных функциональных и анатомических данных позволяет с 96% вероятностью исключить множественное (2 и более ЛУ) поражение у больных с низким суммарным баллом риска, что позволяет рекомендовать использование ОФЭКТ-КТ в качестве обязательного метода для отбора пациентов на проведение экономных лимфодиссекций или биопсии сигнальных ЛУ.

3) Комбинация морфологических и функциональных признаков обеспечивает наиболее высокую эффективность диагностики метастатического поражения подмышечных ЛУ, превосходящую диагностические возможности каждого метода в отдельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Канаев С.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И. и др. Возможности ОФЭКТ-КТ в диагностике опухолевого поражения подмышечных лимфоузлов у больных раком молочной железы // Вопр.онкол. – 2014. – Т. 60. – № 2. – С. 51-56.
2. Alvarez S., Anorbe E., Alcorta P. et al. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review // Am. J. Roentgenol. – 2006. – Vol. 186. – P. 1342-1348.
3. Buscombe J.R., Cwikla J.B., Thakrar D.S., Hilson A.J.W. Scintigraphic imaging of breast cancer: a review // Nucl. Med. Commun. – 1997. – Vol. 18. – P. 698-709.
4. Crippa F., Gerali A., Alessi A. et al. FDG-PET for axillary node staging in primary breast cancer // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2004. – Vol. 31 (Supl 1). – S97-S102.
5. Madeddu G., Spanu A. Use of tomographic nuclear medicine procedures, SPECT and pinhole SPECT, with cationic lipophilic radiotracers for the evaluation of axillary lymph node status in breast cancer patients// Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2004. – Vol. 31 (supl 1). – S23-S34.
6. Mariani G, Bruselli L., Kuwert T. et al. A review on the clinical uses of SPECT/CT // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2010. – Vol. 37. – P. 1959-1985.
7. Mathijssen IM, Strijdhorst H, Kiestra SK. et al. Added value of ultrasound in screening the clinically negative axilla in breast cancer// J. Surg. Oncol. – 2006. – Vol. 94. – P. 364-367.
8. Novicov S.N., Krzhivitskii P.I., Kanaev S.V., Krivorotko P.V. et.al. Axillary Lymph node staging in breast cancer: clinical value of single photon emission computed tomography-computed tomography (SPECT-CT) with 99mTc-methoxyisobutilisonitrile // Annals Nuclear Medicine. – 2015. – Vol. 29. – № 2. – P. 177-183.
9. Schillaci O., Scopinaro F., Donneti M. et al Detection of axillary lymph node metastases in breast cancer with Tc-99m tetrofosmn scintigraphy // Int. J. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 483-487.
10. Spanu A., Tanda F., Dettori G. et al. The role pf 99mTc-tetrofosmin pinhole-SPECT in breast cancer non-palpable axillary lymph node metastases detection // Q. J. Nucl. Med. – 2003. – Vol. 47. – P. 116-128.
11. Taillefer R. Clinical applications of 99mTc-sestamibi scintigraphy // Semin. Nucl. Med. – 2005. – Vol. 35. – P. 100-115.
12. Tiling R., Tatsch K., SommerH. Technetium-99m-sestamibi scntimammography for the detection of breast carcinoma: comparison between planar and SPECT imaging // J. Nucl. Med. – 1998. – Vol 39. – P. 849-856.
13. Zgajnar J., Hocevar M., Podkrajsek M. et al. Patients with preoperatively ultrasonically uninvolved axillary lymph nodes: a distinct subgroup of early breast cancer patients // Breast Cancer Res. Treat. – 2006. – Vol. 97. – P. 293-299.
14. Wahl R., Stegel B.A., Coleman R.E., Gatsonis C.G. Prospective multicenter study of axillary nodal staging be positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET study group // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22. – P. 277-285.

Поступила в редакцию 22.12.2016 г.

P.I. Krzhivitsky[1], S.N. Novikov[1], S.V. Kanaev[1], O.A. Klitsenko[2], N.D. Iliin[1], N.S. Popova[1], O.I. Ponomareva[1], A.V. Chernaya[1], E.S. Trufanova[1], P.V. Krivorotko[1,2]

SPECT-CT diagnosis of metastatic lymph nodes in breast cancer patients

[1]N.N. Petrov Research Institute of Oncology
[2]I.I. Mechnikov North-West State Medical University
St. Petersburg

The efficacy of SPECT-CT with 99mTc-MIBI for detecting axillary lymph node (LN) involvement was evaluated in 184 patients with primary breast cancer. All patients were operated with histological examination of axillary LNs. During statistical analysis we determined correlation between LN metastases and various diagnostic and clinical characteristics. SPECT-CT signs of LN involvement were as follows: short axis more than 10 mm, cortical thickness more than 4mm, solid structure, round shape, intensive tracer uptake. More than 2 metastatic LNs were considered as plural metastatic damage. The complex model for evaluation axillary LN involvement was elaborated. The use this data in our study showed that SPECT-CT 99mTc-MIBI could correctly exclude 2 or more metastatic LNs in 96% breast cancer patients.

Key words: SPECT-CT, breast cancer, metastases

©Коллектив авторов, 2017
УДК 618.19–006.6:616.428

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

П.В. Криворотько[1,2], Т.Т. Табагуа[1], А.В. Комяхов[1], А.А. Бессонов[1], Л.П. Гиголаева[1], Е.С. Труфанова[1], А.В. Черная[1], К.А. Белобородова[1], Е.К. Жильцова[1], О.А. Иванова, В.Г. Иванов[1,2], К.С. Николаев, В.В. Воротников, Ж.В. Брянцева, Г.А. Дашян[1], К.Ю. Зернов[1], Р.М. Донских[1], Р.М. Палтуев[1], А.С. Артемьева, Е.А. Туркевич[1], Е.А. Бусько, В.В. Семиглазов[1], С.Н. Новиков[1], С.В. Канаев[1], В.Ф. Семиглазов[1,2]

Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы: опыт НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова

[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
[2]ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Целью исследования является оценка непосредственных и 3-х летних результатов лечения больных ранними стадиями рака молочной железы, подвергшихся биопсии сигнальных лимфатических узлов.

Материал и методы. В исследование включены сведения о 681 пациентах с РМЖ ранних стадий cT1-2N0M0, проходивших обследование и лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2012-2016 гг. Для идентификации сигнальных лимфоузлов использовался радиоизотопный метод. Непосредственно перед началом хирургического вмешательства с помощью гамма-детектора выставлялась метка на коже на проекции расположения сигнального лимфатического узла и из соответствующего разреза производился поиск и удаление сигнального лимфатического узла. Сигнальный лимфатический узел отправлялся на срочное гистологическое исследование, при наличии в нем инвазивных опухолевых клеток (>2мм) определялись показания для более широкой подмышечной лимфодиссекции. Дальнейшее адекватное системное лечение и лучевая терапия проводились в соответствии со статусом pTNM, подтипом РМЖ и возрастом пациента.

Результаты. 3-летняя общая выживаемость равнялась 99,3% (SE 0,4%), безрецидивная выживаемость — 99,2% (SE 0,4%). Выживаемость пациентов с непораженными сигнальными лимфатическими узлами достигла 100%, с пораженными – 97,4% (SE 1,8%). Пороговое значение числа вовлеченных в злокачественный процесс лимфатических узлов, значимо ухудшающих прогноз заболевания оказалось более 1 (p=0,0187), выживаемость пациентов с поражением 0-1 лимфатического узла составила 99,7% (SE 0,3%), с поражением более одного узла – 95,7% (SE 0,3%) (p=0,00444).

Заключение. Выживаемость больных с ранними формами рака молочной железы приближается к 100%. Биопсия сигнальных лимфатических узлов у них позволяет предотвратить необоснованные инвалидизирующие подмышечные лимфодиссекции, тем самым не изменяя качества их последующей жизни.

Ключевые слова: ранний рак молочной железы, биопсия сигнальных лимфатических узлов

Методы визуализации злокачественных новообразований с помощью туморотропных радиофармпрепаратов (РФП) получили широкое распространение при диагностике, стадировании и в процессе лечения больных раком молочной железы (РМЖ). Принципиальными достоинствами радионуклидных методов является возможность получения информации о функциональном состоянии опухоли и ее метастазов, что позволяет выбрать наиболее адекватные методы лечения [2, 4, 6, 13].

Своевременная диагностика поражения регионарных лимфатических узлов имеет важное значение для определения прогноза и выбора оптимальной лечебной тактики [1, 5, 12, 14]. В связи с недостаточной точностью инструментальных и лучевых методов диагностики (маммографии, УЗИ, рентгеновской компьютерной, позитронно-эмиссионной и магнитно-резонансной томографии) хирургическое вмешательство с морфологическим исследованием остается базовым способом определения статуса регионарных лимфоколлекторов. Однако, расширенные лимфодиссекции нередко приводят к инвалидизации пациентов с выраженными функциональными нарушениями, болевым синдромом плечевого сустава и отеком верхней конечности [19]. Для предупреждения этих тяжелых послеоперационных последствий в течение многих лет разрабатываются подходы минимального вмешательства на регионарных зонах у пациентов с клиничес-

ки непораженными ЛУ (cT1-3N0M0). Впервые концепцию сигнальных (сторожевых) лимфатических узлов (СЛУ) выдвинул R. Cabanas в 1977 г. [8]. По его мнению, эти узлы представляют собой первые коллекторы, к которым оттекает лимфа от злокачественной опухоли, поэтому если они не поражены метастазами, их нет и в других ЛУ [3, 17].

В настоящее время появились новые методические подходы к биопсии сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ), которые могут иметь существенное значение для повышения информативности этого исследования. Хирургическое лечение больных с радиоизотопной детекцией и интраоперационным гистологическим исследованием сигнальных лимфатических узлов, как компонент органосохраняющего или функционально щадящего лечения, создает возможность более точного стадирования заболевания [13, 16].

Целью настоящего исследования стала оценка отдаленных последствий лечения больных ранними стадиями рака молочной железы с/без поражения сигнальных ЛУ.

Материалы и методы

В исследование были включены сведения о 681 пациентах с РМЖ ранних стадий cT1-2N0M0, проходивших обследование и лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2012-2016 гг. Средний возраст больных составил 50 лет (от 26 до 81 года).

Характеристика материала представлена в табл. 1. Микроинвазивный рак (T≤1мм) диагностирован у 32 (4,7%) больных, опухоли категорий T1a, T1b и T1c выявлены у 8 (1,2%), 115 (6,9%) и 281 (41,9%) соответственно. У трети пациенток (285 или 35,4%) установлена категория T2. В половине случаев (375 или 55,1%) проведена органосохраняющая операция, 222 больным (32,6%) выполнена мастэктомия, 84 пациенткам (12,3%) – реконструктивно-пластические операции. При патоморфологическом исследовании в подавляющем большинстве случаев (598 или 87,8%) выявлен протоковый рак, в единичных случаях дольковая (56 или 8,2%), смешанная (21 или 3,1%) или муцинозная (6 или 0,9%) карцинома. В 79,3% случаев опухоль была потенциально (ЭР+ и/или ПР+) гормоночувствительная. При этом у 398 (58,4%) больных опухоль была эстроген-рецептор (ЭР) и прогестерон-рецептор (ПР) позитивной, у 119 (17,5%) — ЭР-позитивна, ПР-негативна, у 23 (3,4%) — ЭР-негативная, ПР-позитивная; у 141 (20,7%) больной отсутствовала экспрессия ЭР и ПР.

У 120 пациентов (17.6%) выявлены метастазы в сигнальных лимфатических узлах.

В последующем (после операции) проводилась адъювантная химиотерапия у 426 больных или 62,6%, гормонотерапия у 510 или 74,9% и лучевая терапия у 531 или 78%.

Протокол радионуклидной визуализации сигнальных лимфатических узлов (РВСУ). РВСУ выполнялась в виде серии статических изображений, полученных после внутриопухолевого введения радиофармпрепарата (РФП) ^{99m}Tc-технефита — радиоколлоида с диаметром коллоидных частиц от 200 до 1000 нм. После приготовления РФП согласно инструкциям производителей 37-150 МБк меченый коллоидный РФП в объеме от 0,1 до 1,0 мл вводился непосредственно в опухоль. В течение первых 30 мин.

Таблица 1. Характеристика материала (n=681)

Признак	Число больных	%
Размер опухоли:		
T1mi	32	4,7
T1a	8	1,2
T1b	115	16,9
T1c	285	41,9
T2	241	35,4
Объем операции:		
Органосохраняющая	375	55,1
Мастэктомия	222	32,6
Одномоментная реконструкция	84	12,3
Морфологический вариант:		
Протоковая карцинома	598	87,8
Дольковая карцинома	56	8,2
Смешанная карцинома	21	3,1
Муцинозная карцинома	6	0,9
Рецепторный статус:		
ЭР+/ПР+	398	58,4
ЭР+/ПР-	119	17,5
ЭР-/ПР+	23	3,4
ЭР-/ПР-	141	20,7
Статус сигнальных лимфатических узлов:		
Нет поражения	561	82,4
Есть поражение	120	17,6
Адъювантная терапия:		
Химиотерапия	426	62,6
Лучевая терапия	531	78
Гормонотерапия	510	74,9

после введения РФП до момента появления изображения сигнальных лимфатических узлов выполняются статические исследования с интервалом 5-10 мин. Отсроченные сцинтиграммы проводились через 240 мин. При анализе динамических сцинтиграфических изображений определялись сигнальные лимфатические узлы, которые соответствовали хотя бы одному из следующих критериев:

– единственный лимфатический узел, накапливающий радиоколлоиды; первый визуализированный лимфатический узел;

– лимфатический узел, связанный с опухолью «дорожкой» лимфатических сосудов;

– лимфатический узел, расположенные в парастернальной области.

При наличии технических возможностей получение изображения (визуализация) сигнальных лимфатических узлов дополнялась с помощью ОФЭКТ-КТ, что позволяло точно определить топографию сигнальных лимфатических узлов и спланировать последующее хирургическое лечение.

Хирургическое лечение. Непосредственно перед началом хирургического этапа лечения (органосохраняющей операции или мастэктомии) выполнялся поиск сигнального ЛУ с помощью гамма-детектора и ставилась метка на коже в месте его предполагаемого расположения. Через минимальный (2.5 см) кожный разрез производился поиск сигнального ЛУ с помощью гамма-детектора, который определялся по цифровому и звуковому сигналу, как узел с наибольшим накоплением РФП. Удаленный сигнальный лимфатический узел отправлялся на срочное гистологическое исследование. Контроль накопления РФП осуществлялся и в оставшихся ЛУ; в случае обнаружения ЛУ с постоянным коэффициентом накопления выполнялось их удаление. При наличии микро и/или макрометастазов в СЛУ при экспресс-биопсии выполнялась более полная подмышечная лимфодиссекция.

На рис. 1 представлен алгоритм определения объема хирургического вмешательства в подмышечной зоне в зависимости от статуса сигнальных лимфатических узлов.

Статистическая обработка. Статистический анализ и обработка данных осуществлялась с помощью пакетов программ «Statistica» и«Medcalc». Показатели и кривые выживаемости были определены по методу Каплана-Мейера,

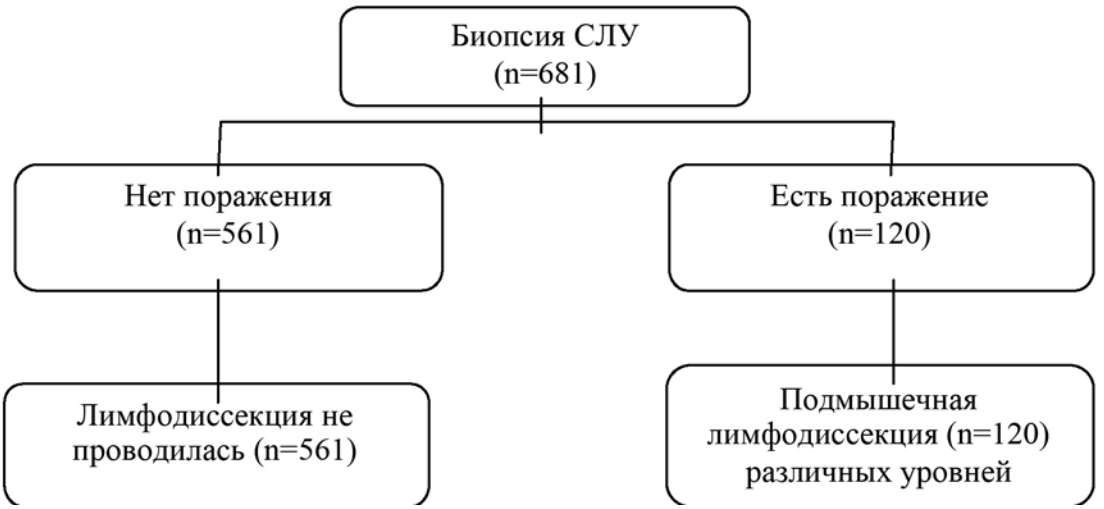


Рис. 1. Алгоритм определения объема хирургического вмешательства в подмышечной зоне в зависимости от статуса сигнальных ЛУ

а с помощью лог-ранк теста проведена оценка различий в изучаемых выборках. Созданная в исследовании характеристическая кривая ROC (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника) сравнивала две альтернативные величины, выявляя зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицируемых отрицательных примеров. Численными методами была рассчитана площадь под ROC-кривыми (AUC – Area Under Curve) [21].

Результаты

Период наблюдения для больных леченных в 2012 г. достигал 65,8 мес. (медиана для всех пациентов — 11 мес.).

Общая и безрецидивная выживаемость (ОВ и БРВ) пациентов, включенных в исследование, представлена на рис. 2.

Трехлетняя общая выживаемость этой группы больных была достаточно высокой и составила 99,3% (SE 0,4%), при безрецидивной выживаемости в 96,2% (SE – standard error – стандартная ошибка – 1,9%).

Выживаемость пациентов с непораженными сигнальными ЛУ составила 100%, с пораженными – 97,4% (SE 1,8%) (рис. 3). У 3 из 120 пациентов с метастазами в сигнальных ЛУ выявлены отдаленные метастазы опухоли в различных органах.

Число пораженных ЛУ, подтвержденных морфологически, варьировало от 0 до 12 (среднее значение 0,5). Пороговым значением, ухудшающим прогноз заболевания, согласно ROC анализу стало поражение более одного ЛУ (рис. 4).

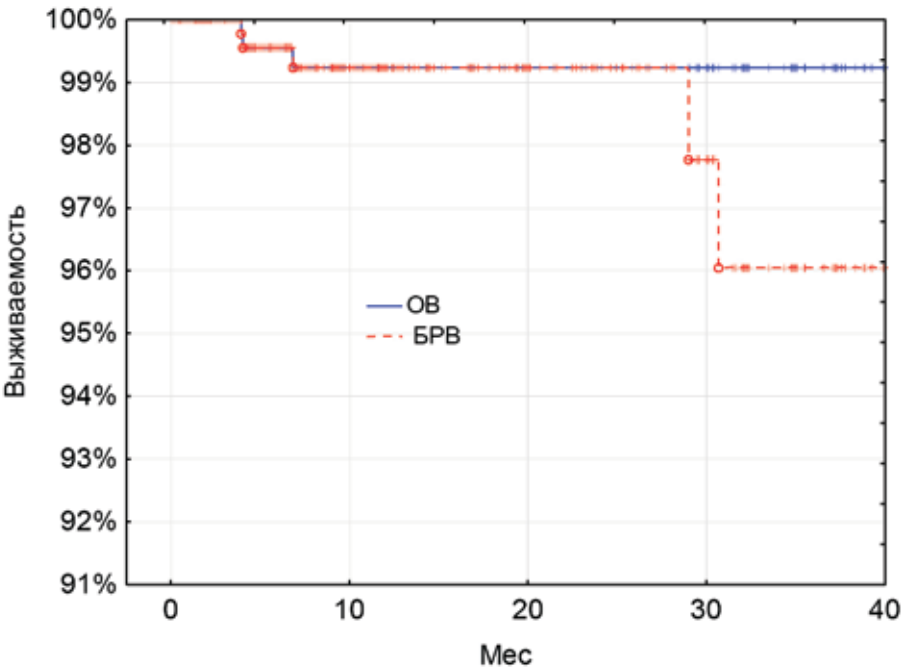


Рис. 2. Трехлетняя общая и безрецидивная выживаемость пациентов (Kaplan-Meyer)

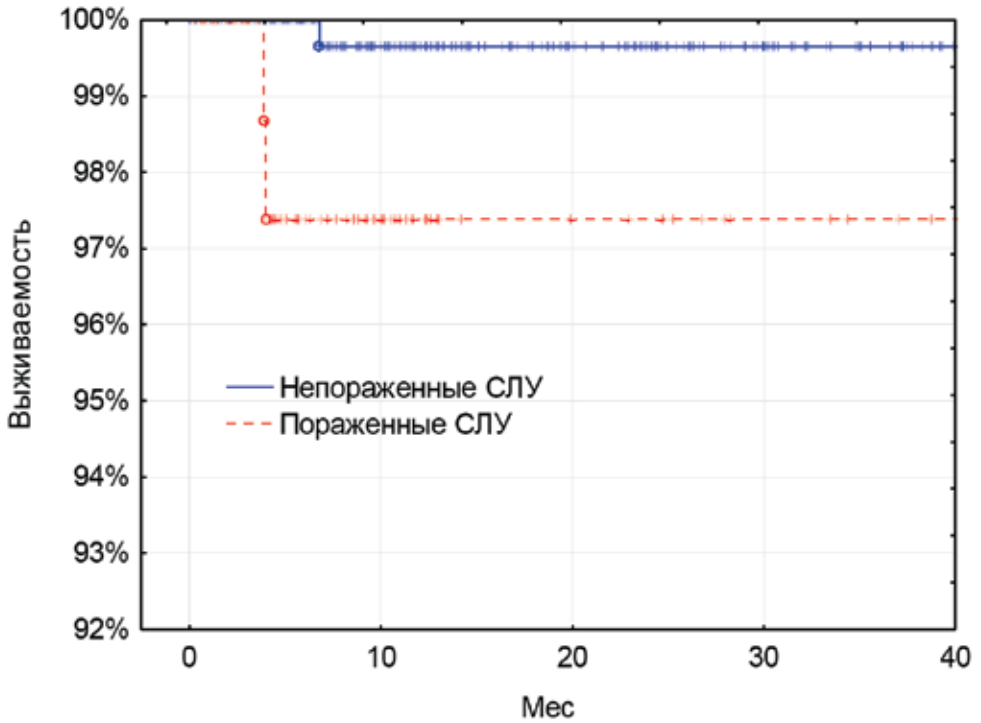


Рис. 3. Трехлетняя выживаемость пациентов с непораженными и пораженными сигнальными ЛУ (p=0,04360 log-rank test)

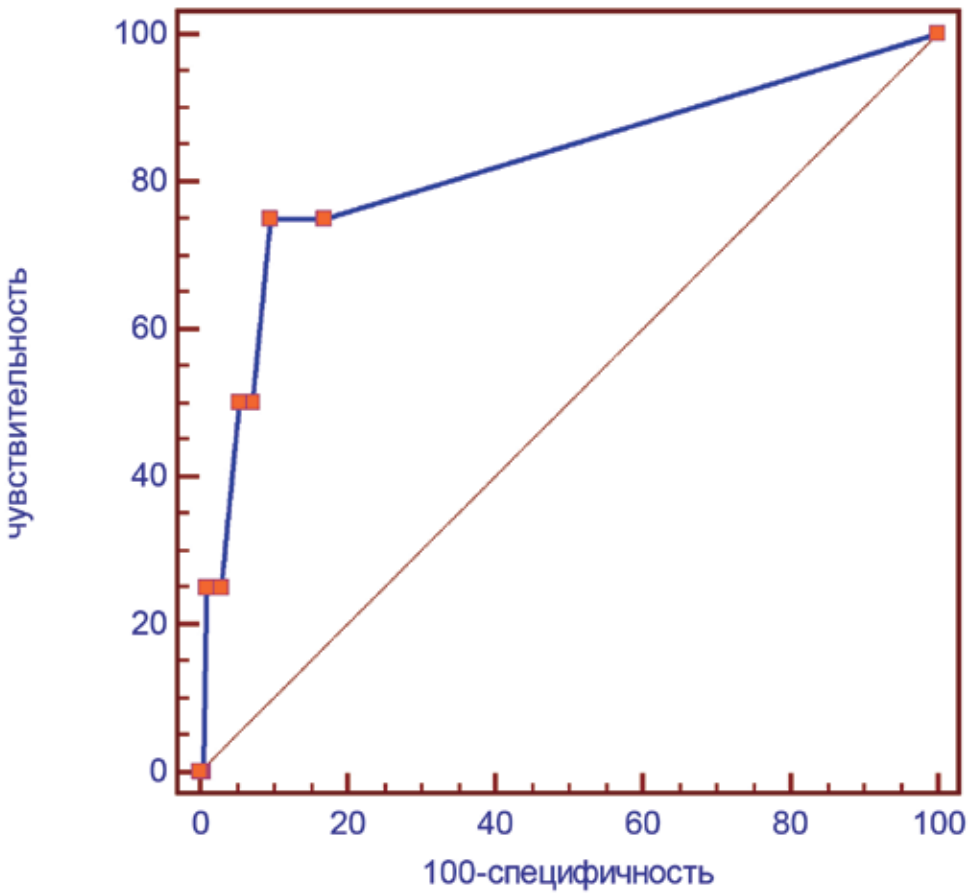


Рис. 4. ROC кривая для оценки прогностической силы количества пораженных сигнальных ЛУ (чувствительность 75%, специфичность 90,25%, критическое значение > 1)

Ниже представлена табл. 2, показывающая информативность параметра количества пораженных узлов, которая оказалась достаточно высокой: AUC составила 0,820 (SE 0,136), уровень достоверности 0,0187.

Таблица 2. Статистические параметры, рассчитанные для информативности параметра «количество пораженных сигнальных лимфатических узлов» в прогностической оценке

AUC	0,820
стандартная ошибка	0,136
95% доверительный интервал	0,789-0,848
z статистика	2,352
p	0,0187

Трехлетняя выживаемость пациентов с поражением 0-1 лимфатического узла составила 99,7% (SE 0,3%), с поражением более одного узла – 95,7% (SE 0,3%) (рис. 5).

Обсуждение

Биопсия сигнальных лимфатических узлов может рассматриваться в качестве компонента одного из наиболее динамично развивающихся методов ядерной медицины. Мета-анализ 26 исследований показал высокую диагностическую точность БСЛ и низкий процент ложноположительных заключений, в среднем не превышающий 7% [14]. Однако гораздо важнее избежать ложно-отрицательных заключений, приводящих к неадекватному (ограниченному) вмешательству в подмышечной области и увеличению риска рецидивов. Накопленный клинический опыт выявил существенное влияние техники БСЛУ на точность получаемой диагностической информации. В частности, на ранних этапах клинического использования БСЛУ широкое распространение получил простой и доступный метод определения СЛУ после интерстициального введения красителя, что обеспечивало возможность их визуализации во время оперативного вмешательства. К сожалению, возможности обнаружения СЛУ при использовании данной методики оказались невысоки и, в среднем, не превышали 80% [3,15]. Вторая методика биопсии сигнальных лимфатических узлов, так называемая радионавигация, основана на активном накоплении в СЛУ радиоактивных коллоидных частиц, введенных в опухоль, вокруг опухоли или в подкожную клетчатку молочной железы. Последующее интраоперационное использование чувствительных гамма-детекторов позволяет определить СЛУ, расположенные в подмышечной области, у 88-90% больных РМЖ [9, 14].

Убедительным доказательством эффективности данной стратегии служат результаты сравнительного анализа частоты местных рецидивов РМЖ у пациентов, прошедших стандартную лимфаденэктомию, с одной стороны, и БСЛУ с другой. I. Fredriksson et al. (2002) сообщают, что частота рецидивов в подмышечной области после органосохраняющих операций по поводу РМЖ, сопровождающихся стандартной лимфаденэктомией, не превышает 1% через 5 лет после завершения лечения и 1,7% - после десятилетне-

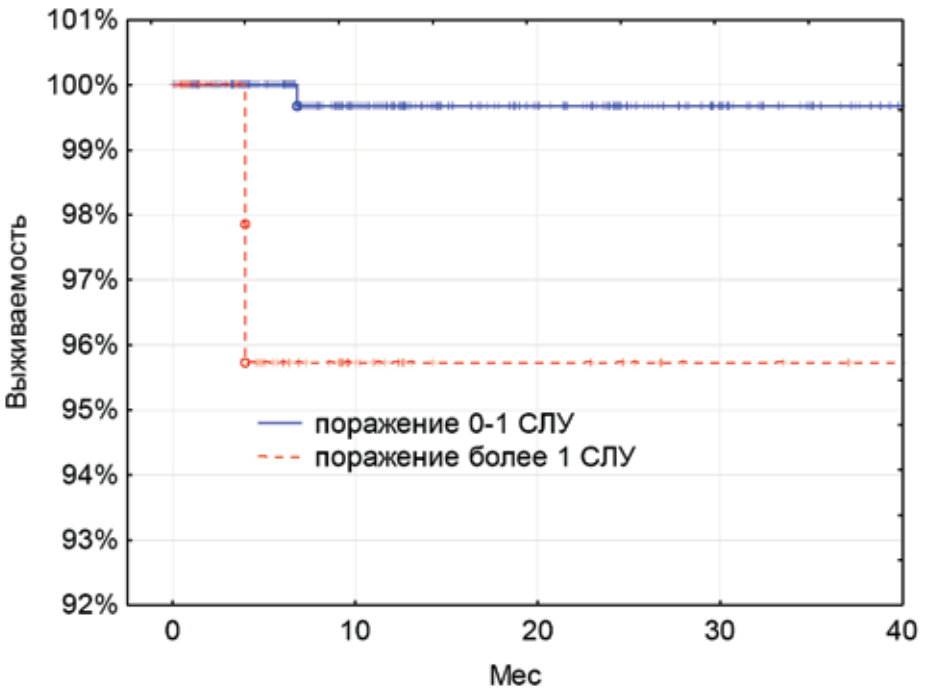


Рис. 5. Выживаемость пациентов в зависимости от числа пораженных лимфатических узлов (p=0,00444)

го наблюдения [10]. Согласно ретроспективному анализу A. Recht et al. (1991) через 5 лет после органосохраняющего лечения и удаления подмышечных лимфатических узлов, выполненных у 1624 пациенток, регионарные рецидивы РМЖ определялись в 2,3% случаев в целом, и в 2,1% случаев – при отсутствии метастатических изменений в удаленных подмышечных лимфатических узлах [15]. Наиболее крупный мета-анализ 48 исследований, включающий данные более 15000 пациентов, показал, что при использовании БСЛУ у больных ранним РМЖ риск рецидива заболевания в подмышечных лимфатических узлах равнялся лишь 0,3% [18]. Таким образом, БСЛУ выполненная в соответствии с современными требованиями и включающая в себя точную визуализацию СЛУ, может служить эффективной альтернативой стандартной подмышечной лимфаденэктомии. Эти данные были подтверждены и в нашем исследовании. Общая выживаемость достигла 99,3% (SE 0,4%). Рецидивы выявлены лишь у 7 (1%) всех леченных больных.

Выявление метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов имеет важное значение для установления стадии РМЖ, определения прогноза заболевания и выбора оптимальной лечебной тактики. Роль инструментальных методов остается чрезвычайно высокой, так как их результаты лежат в основе диагностического алгоритма [20], а также, при решении вопроса о целесообразности проведения неоадъювантной химиотерапии, определения объема хирургического вмешательства, в том числе выбора между полной лимфаденэктомией и биопсией сигнальных лимфатических узлов [11]. Информация о наличии и объеме специфических изменений в подмышечной области имеет важное значение для планирования локорегионального лечения. В частности, морфологически установленное поражение 1-3 подмышечных ЛУ многими авторами рассматривается в качестве веского аргумента в пользу проведения лучевой терапии на зоны регионарного метастазирования РМЖ, а наличие изменений в 4-х и более подмышечных лимфатических узлах ассоциируется с достоверным ухудшением безрецидивной и общей выживаемости у больных, не прошедших адекватного лучевого лечения [7]. В этой связи, особенно пристального внимания заслуживают полученные нами данные о наличии порогового значения количества пораженных подмышечных лимфатических узлов, превышение которого значимо ухудшает прогноз. Это значение оказалось более одного лимфатического узла (p=0,0187). Выживаемость пациентов с поражением 0-1 лимфатического узла достигла 99,7% (SE 0,3%), с поражением двух и более лимфоузлов – 95,7% (SE 0,3%), p= 0,00444.

Обращает на себя внимание тот факт, что даже при ранней клинической стадии РМЖ (cT1-2N0M0) у 120 из 681 больных (т.е. у 17.6%) при комплексном первичном обследовании (УЗИ, маммография, физикальное исследование) метастазы в подмышечные лимфоузлы не были выявлены. В литературе указывается еще на больший процент (до 30%) ложноотрицательных заключений лучевых методов диагностики. Это лишний раз свидетельствует о необходимости «хирургического» стадирования у пациентов с клинически ранними стадиями РМЖ и оправданности биопсии сигнальных лимфоузлов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Канаев С.В., Новиков С.Н., Семиглазов В.Ф. и др. Радионуклидная визуализация путей лимфооттока от опухолей молочной железы // Вопр. онкол. – 2010. – № 4. – С. 417-423.
2. Канаев С.В., Новиков С.Н., Семиглазов В.Ф. и др. Перспективы использования методов ядерной медицины у больных раком молочной железы // Вопр. онкол. – 2009. – № 6. – С. 661-670.
3. Семиглазов В.Ф., Петровский А.А. Биопсия сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы / Глава в книге «Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы». – СПб, 2006. – авт. В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Е. Клетсель. – С. 105-140.
4. Усов В.Ю., Слонимская Е.М., Ряннель Ю.Э. и др. Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с 99тТс-Технетрилом в диагностике и оценке распространенности рака молочной железы // Медицинская визуализация. – 2001. – № 3. – С. 74-83.
5. Чернов В.И., Афанасьев С.Г., Синилкин И.Г. и др. Радионуклидные методы исследования в выявлении «сторожевых» лимфатических узлов // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 4. – С. 5-10.
6. Birdwell R.L., Smith K.L., Betts B.J. et al. Breast cancer: variables affecting sentinel lymph node visualization at preoperative lymphoscintigraphy // Radiology. – 2001. – Vol. 220. – P. 47-53.
7. Buscombe J., Paganelli G., Burak Z.E. et al. Sentinel node biopsy in breast cancer procedural guidelines // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2007. – Vol. 34. – P. 2154-2159.
8. Cabanas R.M. (1977). An approach for the treatment of penile carcinoma // Cancer. – 1977. – Vol. 39. – P. 456–465.
9. Chen J. Using Tc-99m MIBI scintimammography to differentiate nodular lesions in breast and detect axillary lymph node metastases from breast cancer // Chin. Med. J. – 2003. – Vol. I. – P. 620-624.
10. Fredriksson I., Liljegren G., Arnesson L.G. et al. Consequences of axillary recurrence after concervative breast surgery // Br. J. Surg. – 2002. – Vol. 89. – P. 902-908.
11. Lumachi F., Tregnaghi A., Ferretti G. et al. Accuracy of ultrasonography and 99mTc-sestamibi scintimammography for assessing axillary lymph node status in breast cancer

patients. A prospective study // Eur. J. Surg. Oncol. – 2006. – Vol. 32. – P. 933-936.
12. Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R. et al. American society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 7703-7720.
13. Mansi L., Rambaldi P.F., Procaccini E. et al. Scintimammography with technetium-99m-tetrofosmin in the diagnosis of breast cancer and lymph node metastases // Eur. J. Nucl. Med. – 1996. – Vol. 23. – P. 932-939.
14. Nieweg O.E., Rijk M.C., Olmos R.A.V., Hoefnagel C.A. Sentinel node biopsy and selective lymph node clearance – impact on regional control and survival in breast cancer and melanoma // J. Nucl. Med. – 2005. – Vol.32. – P.631-634.
15. Recht A., Pierce S.M., Abner A. et al. Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma // J. Clin. Oncol. – 1991. – Vol. 9. – P. 988-996
16. Ren C. Clinical significance of 99mTc-MIBI breast imaging in the diagnosis of early breast cancer // Asian J. Surg. – 2002. – Vol. 25. – P. 126-129.
17. Straver M.E., Meijnen P., van Tienhoven G. et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial // Ann. Surg. Oncol. – 2010. – Vol. 17. – P. 1854-1861.
18. Vald s Olmos R.A., Hoefnagel C.A., Nieweg O.E. et al. Lymphoscintigraphy in oncology: a rediscovered challenge // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 1999. – Vol. 26. – P. 2-10.
19. Veronesi U., Paganelli G., Galimberti V. et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1864-1867.
20. Villanueva-Meyer J., Leonard M.H., Briscoe E. et al. Mammoscintigraphy with technetium-99m-sestamibi in suspected breast cancer // J. Nucl. Med. – 1996. – Vol. 37. – P. 926-930.
21. Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine // Clinical Chemistry. – 1993. – Vol. 39. – P. 561-577.

Поступила в редакцию 25.10.2016 г.

P.V. Krivorotko[1,2], T.T. Tabagua[1], A.V. Komyakhov[1], A.A. Bessonov[1], L.P. Gigolayeva[1], E.S. Trufanova[1], A.V. Chernaya[1], K.A. Beloborodova[1], E.K. Zhiltsova[1], O.A. Ivanova[1], V.G. Ivanov[1,2], K.S. Nikolaev[1], V.V. Vorotnikov[1], Zh.V. Bryantseva[1], G.A. Dashyan[1], K.Yu. Zernov[1], R.V. Donskikh[1], R.M. Paltuev[1], A.S. Artemieva[1], E.A. Turkevich[1], E.A. Busko[1], V.V. Semiglazov[1], S.N. Novikov[1], S.V. Kanaev[1], V.F. Semiglazov[1,2]

Sentinel lymph node biopsy in early breast cancer: the experience of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology

[1]N.N. Petrov Research Institute of Oncology
[2]I.I. Mechnikov North-West State Medical University
St. Petersburg

The aim of the study was to evaluate a 3-year distant treatment outcomes of patients with early breast cancer who had undergone sentinel lymph node biopsy.

Methods. A total of 681 patients with early cT1-2N0M0 breast cancer treated in the N.N. Petrov research institute of oncology form 2012 till 2016 were retrospectively enrolled in the study. Radioisotopes were used to identify sentinel nodes. In case a macrometastatic lesion was found (>2mm) ALND was performed. Subsequent adequate systemic treatment and radiotherapy were administered in accordance with the pTNM status, biologic subtype and age.

Results. A 3-year overall survival equaled 99.3% (SE 0.4%), recurrence-free survival was 99.2% (SE 0.4%). Survival of patients without nodal involvement reached 100%, whereas for patients with metastatic nodes it was 97.4% (SE 1.8%). The threshold for the number of the affected nodes significantly influencing survival equaled 1 (p=0,0187). Overall survival of patients with 0 to 1 positive lymph nodes was 99.7% (SE 0.3%), with more than 1 node involved – 95.7% (SE 0.3%) (p=0,00444).

Conclusion. Overall 3-year survival of patients with early breast cancer approaches 100%. Sentinel lymph node biopsy allows avoiding unnecessary and traumatizing axillary dissection and improves the quality of life.

Key words: early breast cancer, sentinel lymph node biopsy

©Коллектив авторов, 2017
УДК 618.19-006.6

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

А.В. Чёрная[1], С.В. Канаев[1], С.Н. Новиков[1], П.И. Крживицкий[1], П.В. Криворотько[1,2], Л.А. Жукова[1], Е.А. Бусько[1]

Диагностическая значимость маммографии и маммосцинтиграфии с 99м Tc-MIBI при выявлении минимального рака молочной железы

[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ,
[2]ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Цель исследования: провести сравнительный анализ возможности маммографии (ММГ) и маммосцинтиграфии (МСГ) с 99mTc – технетрилом в диагностике минимального рака молочной железы (РМЖ), а также оценить диагностические возможности совместного использования указанных методов.

Материалы и методы: проведён анализ результатов обследования 437 женщин в возрасте от 24 лет до 82 лет (средний возраст 53 года) с подозрением на РМЖ. Во всех случаях диагноз верифицирован с помощью биопсии и/или после хирургического лечения. У 108 женщин, вошедших в анализируемую группу, размер патологического очага не превышал 10 мм в диаметре. При морфологической верификации изменений в молочных железах у 33 (30,5%) пациенток выявлена инвазивная протоковая карцинома, у 20 (18,5%) – неинвазивная внутрипротоковая карцинома, у 6 (5,6%) – дольковая карцинома (in situ), у 2 (1,9%) – муцинозная карцинома, у 8 (7,4%) – фиброаденома и в оставшихся 39 случаях (36,1%) – локализованный фиброз.

Чувствительность, специфичность и общая точность маммографии в диагностике минимального РМЖ составили 72%, 74%, 73%, маммосцинтиграфии – 62%, 51%, 57%, соответственно.

Совместное использование ММГ и МСГ позволило существенно увеличить чувствительность диагностики минимального РМЖ до 93,4%.

В группе, состоящей из 53 женщин с плотной тканью МЖ, чувствительность, специфичность и общая точность МГ составили 40%, 71,4%, 64%, маммосцинтиграфии – 82%, 55%, 60%, соответственно.

Совместное применение ММГ и МСГ позволило увеличить чувствительность диагностики минимального РМЖ более чем в 2 раза (до 91%).

Ключевые слова: рак молочной железы, минимальный рак, маммография, маммосцинтиграфия

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин. Известно, что ранняя диагностика РМЖ является залогом успешного лечения этих больных, так как, с одной стороны позволяет повысить эффективность противоопухолевого лечения, а с другой — создаёт необходимые условия для уменьшения агрессивности терапии и снижения частоты серьёзных нежелательных последствий лечения.

В настоящее время анатомические методы (ММГ, МРТ, УЗИ) являются основным инструментом скрининговой диагностики РМЖ. Однако, их возможности в выявлении ранних (минимальных) форм РМЖ следует признать ограниченными [5]. В последние десятилетия в качестве интересной альтернативы или перспективного дополнения к стандартным методам скрининговой диагностики рассматриваются методы функциональной визуализации РМЖ.

Одним из наиболее привлекательных представителей функциональных методов диагностики РМЖ является МСГ [3, 8]. К числу её основных достоинств относятся неинвазивность, доступность, невысокая стоимость, простота исполнения [2]. Базовым туморотропным препаратом, используемым для проведения МСГ, является 99mTc – технетрил — липофильный катион, который активно накапливается в митохондриях опухолевых клеток за счёт увеличения их трансмембранного потенциала и, в определённой степени, является «маркером» метаболической активности опухоли. Тесная взаимосвязь между метаболическим статусом опухолевых клеток и интенсивностью накопления технетрила позволяет успешно использовать МСГ для первичной диагностики РМЖ. Важное достоинство МСГ, которое отличает её от анатомических методов диагностики заболеваний МЖ, заключается в том, что её информативность не зависит от размеров и плотности тканей МЖ, что повышает её привлекательность. Это позволяет высказать предположение о том, что МСГ может рассматриваться в качестве метода ранней диагностики РМЖ у молодых женщин [1].

Материалы и методы

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 01.01.2014 по 01.05.2016 гг. было обследовано 437 женщин с подозрением на РМЖ. Средний возраст составил 53 года (от 24 лет до 82 года). Во всех случаях окончательный диагноз был установлен после гистологического исследования трепан – биоптатов или операционного материала.

Маммография (ММГ) проводилась по стандартной методике в медиолатеральной (MLO) и краниокаудальной (CC) проекциях. Полученные изображения анализировались и классифицировались в соответствии с рекомендациями системы BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System). Внедрение в практическую деятельность подобных критериев позволило более точно оценить доброкачественность или злокачественность выявляемых патологических образований.

Все выявленные изменения в молочных железах относились к 6 категориям:

0 – невозможно прийти к однозначному заключению по результатам визуализации, необходимо дообследование;

1 – нормальные результаты ММГ: нет образований, нарушения архитектоники или подозрительных кальцинатов (вероятность РМЖ 0%);

2 – ММГ данные указывают на наличие доброкачественных образований;

3 – наиболее вероятно доброкачественное образование (98%), которое требует контрольной визуализации молочных желез через 3-6 месяцев;

4- образование, подозрительное на злокачественный процесс, требуется морфологическая верификация;

5 – все выявленные признаки указывают на наличие РМЖ;

6 – пациентки с уже верифицированным диагнозом злокачественного процесса молочной железы.

Критерием для постановки диагноза минимального РМЖ было наличие патологического очага диаметром не более 10 мм или визуализация сгруппированных скоплений микрокальцинатов злокачественного типа числом более 15 штук на 1 см^2 ткани молочной железы. Маммографический диагноз РМЖ устанавливался при оценке по BI-RADS 4 и более.

Плотность молочной железы оценивалась в соответствии с системой BI-RADS: A- полностью жировая, B- жировая с рассеянной фиброгландулярной тканью, C-неоднородно плотная и D- чрезвычайно плотная. В соответствии с международными рекомендациями ACR МЖ оценивалась как плотная при C и D вариантах маммографической картины. В нашем исследовании повышенная рентгеновская плотность ткани МЖ определялась у 53 (49%) из 108 женщин с подозрением на наличие минимального РМЖ.

Маммосцинтиграфия (МСГ) осуществлялась в планарном режиме на эмиссионном компьютерном томографе «Forte (Philips)», с двумя прямоугольными детекторами, снабжёнными низкоэнергетическими, высокочувствительными коллиматорами. Сцинтиграфия обеих молочных желез выполнялась через 10-15 минут после внутривенного введения отечественного туморотропного препарата «99mTc-технетрил» (Диамед, Москва). Визуализация обеих молочных желёз проводилась в положении больной лёжа на животе и в передней проекциях (исследование внутренних квадрантов). Для исключения наложения изображения между молочными железами помещалась специальная подушка со свинцовым вкладышем, а детекторы гамма камеры, снабжённые параллельными высокоразрешающими коллиматорами для энергии 140 КэВ, располагались в боковых проекциях (под углом 90 и 270 градусов) в непосредственной близости от молочных желез. Визуализация подмышечной области в планарном режиме проводилась в боковой (с поднятыми руками вверх) и передней проекциях (руки за головой).

Оценка полученных сцинтиграмм выполнялась в соответствии со следующими критериями: наличие/отсутствие участков гиперфиксации туморотропного РФП в молочных железах, форма (правильная, неправильная), характер границ (чёткие, нечёткие), интенсивность и равномерность распределения РФП в очагах патологической гиперфиксации. Кроме того, у больных с гиперфиксацией РФП в молочных железах, рассчитывался полуколичественный показатель интенсивности гиперфиксации РФП, который определялся как отношение удельного числа импульсов в области максимальной гиперфиксации РФП к удельному числу импульсов в прилегающих участках неизменённой молочной железы (индекс опухоль/фон). Более подробное описание технологии выполнения МСГ было опубликовано нами ранее [4,7].

Результаты

Сравнительный анализ результатов маммографии и маммосцинтиграфии выполнен у 437 женщин, обследованных в Институте за период с января 2014 по май 2016 г. в связи с подозрением на наличие злокачественного новообразования молочной железы. У 381 из 437 обследованных выполнена морфологическая верификация изменений в молочной железе. У 56 женщин окончательный диагноз установлен в ходе динамического наблюдения и повторных инструментальных исследований. При морфологической верификации изменений в молочных железах у 284 (65%) пациенток выявлена инвазивная протоковая карцинома, у 54 (12,3%) – неинвазивная внутрипротоковая карцинома, у 16 (3,6%) – дольковая карцинома (in situ), у 8 (1,8%) – инвазивная протоковая карцинома с преобладанием внутрипротокового компонента, у 4 (1%) – муцинозная карцинома, у 1 (0,2%) – тубулярная карцинома, у 20 (4,6%) – фиброаденома и в оставшихся 50 (11,5%) случаях – локализованный фиброз.

У 108 пациенток данные маммографии и маммосцинтиграфии указывали на отсутствие патологических изменений или размер выявленных очагов поражения не превышал 10 мм. В результате оперативного вмешательства, которое было выполнено во всех 108 случаях, злокачественные новообразования молочной железы выявлены у 61 (56,5%) больной, в оставшихся 47 (43,5%) наблюдениях данные гистологического исследования указывали на отсутствие или доброкачественных характер изменений в молочной железе.

При маммографическом обследовании подозрение на наличие минимального РМЖ высказано у 56 (52%) из 108 обследованных пациенток: в 44 (40,7%) случаях маммографические заключения носили истинно положительный (ИП), в 12 (11,1%) – ложноположительный (ЛП) характер. У 52 (48%) женщин данные маммографии

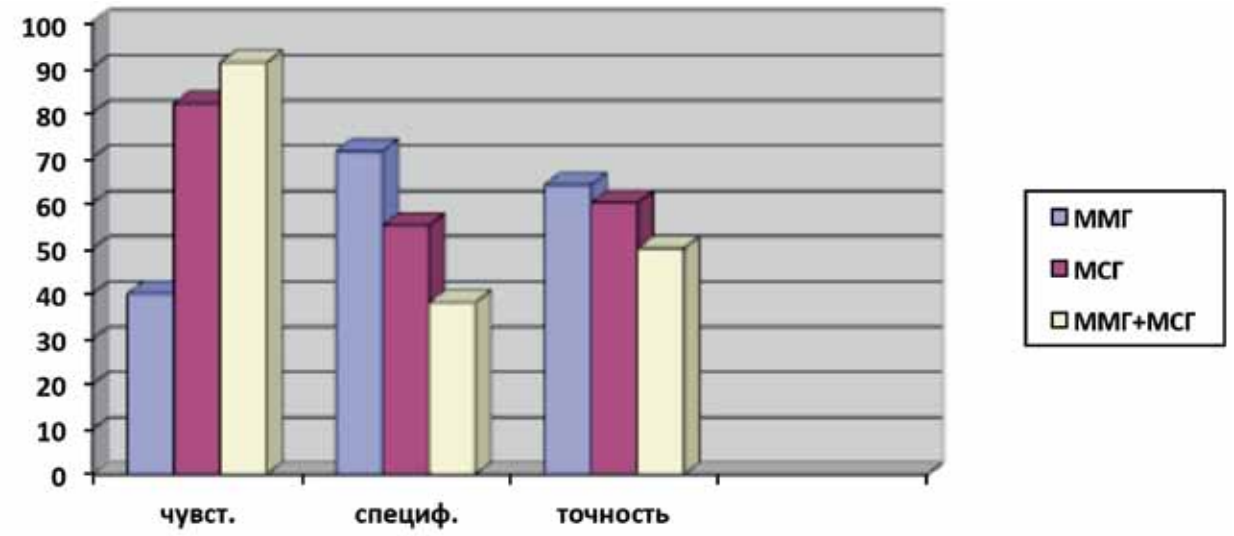


Рис.1. Сравнительный анализ ММГ и МСГ у женщин с плотной тканью МЖ

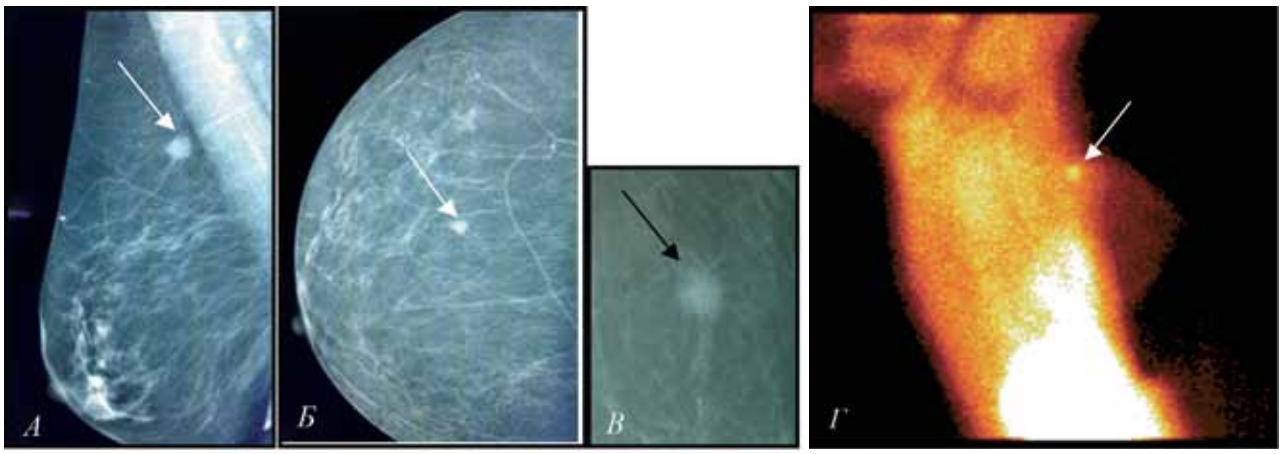


Рис. 2. Маммограммы (А- медиолатеральная проекция (MLO)), Б- краниокаудальная проекция ((CC), В- прицельная) и маммосцинтиграфия (Г) 46 — летней пред менопаузальной пациентки с непальпируемым очагом поражения правой молочной железы. На маммограммах в MLO (А) и CC (Б) проекциях в правой железе на фоне жировой инволюции и фиброзно уплотненных протоков (В- тип плотности МЖ по ACR) в верхнем наружном квадранте определяется инфильтративный узел (белая стрелка) однородной структуры размерами 8х9 мм. На прицельной рентгенограмме (черная стрелка) образование с лучистыми контурами, внутри которого немногочисленные микрокальцинаты, латеральнее от него выявляются по ходу протока точечные кальцинаты. Других узловых образований не выявлено. Кожа не изменена. – BI-RADS 5. Фрагмент СМГ той же больной в боковой проекции с 99mTc-технетрилом. В верхнем квадранте правой железы определяется очаг с повышенной патологической гиперфиксацией РФП размерами 7х9 мм (индекс накопления очаг/фон =3,1). Других очагов патологической гиперфиксации РФП не выявлено. Подмышечные лимфатические узлы и кожа не изменены. Морфологическая верификация — неинфильтративный дольковый рак с внутрипротоковым компонентом

Таблица 1. Сравнительный анализ ММГ и МСГ в диагностике минимального РМЖ

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Чувствитель-ность метода диагностики в %	Специфичность метода диагнос-тики в %	Общая точность метода диагнос-тики в %
	ИП	ЛП	ЛО	ИО			
ММГ	44	12	17	35	72	74	73
МСГ	38	23	23	24	62	51	57
ММГ+МСГ	57	30	4	17	93,4	36,2	69

Таблица 2. Сравнительный анализ ММГ и МСГ у женщин с плотной тканью МЖ

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Чувствитель-ность метода диагностики в %	Специфичность метода диагнос-тики в %	Общая точность метода диагнос-тики в %
	ИП	ЛП	ЛО	ИО			
ММГ	4	12	7	30	40	71,4	64
МСГ	9	19	2	23	82	55	60
ММГ+МСГ	10	26	1	16	91	38	50

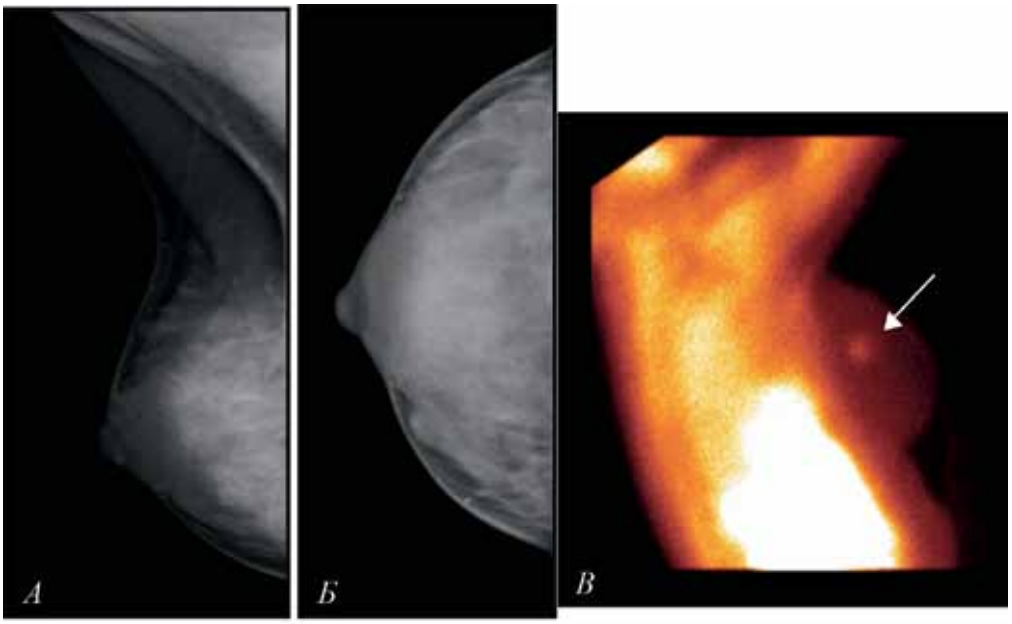


Рис. 3. Маммограммы (А — медиолатеральная проекция (MLO), Б- краниокаудальная проекция(CC)) и маммосцинтиграфия (В) 40-летней пациентки с непальпируемым очагом поражения правой молочной железы. На маммограммах в MLO (А) и CC (Б) проекциях в правой железе на фоне плотной ткани железы (D- тип плотности МЖ по ACR) узловых образований и микрокальцинатов злокачественного типа не выявлено. Кожа не изменена. – BI-RADS 1. Фрагмент СМГ той же больной в боковой проекции с 99mTc-технетрилом. В верхнем квадранте правой железы определяется очаг с повышенной патологической гиперфиксацией РФП размерами 10х8 мм (индекс накопления очаг/фон = 4,6). Других очагов патологической гиперфиксации РФП не выявлено. Подмышечные лимфатические узлы и кожа не изменены. Морфологическая верификация — инвазивный протоковый рак

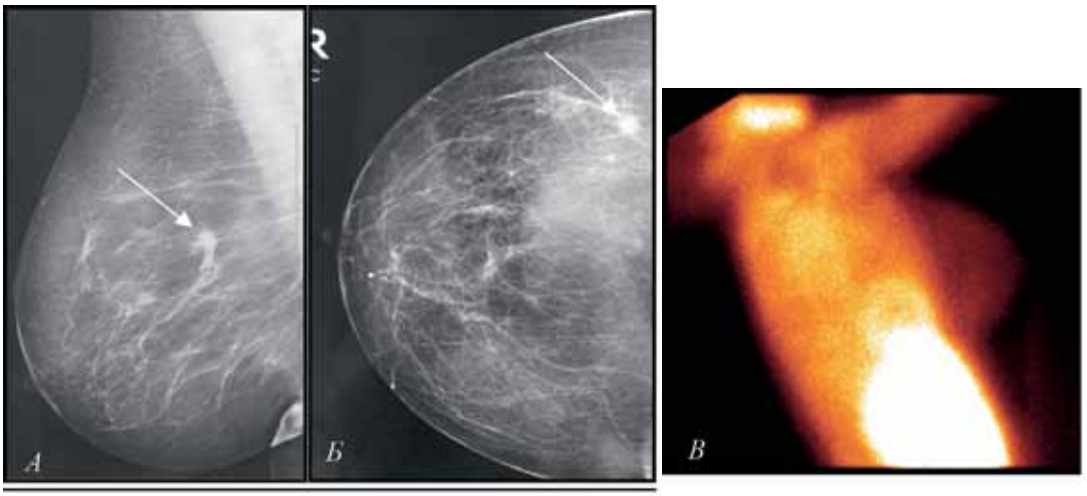


Рис. 4. Маммограммы (А — медиолатеральная проекция (MLO), Б- краниокаудальная проекция (CC) и В — маммосцинтиграфия) 56 — летней пациентки с непальпируемым очагом поражения правой молочной железы.
На маммограммах в MLO (А) и CC (Б) проекциях в правой железе на фоне жировой инволюции (А — тип плотности МЖ по ACR) в верхнем наружном квадранте определяется инфильтративный узел (белая стрелка) однородной структуры размерами 5х6 мм, внутри которого выявляются точечные кальцинаты. Других узловых образований не выявлено. Кожа не изменена – BI-RADS 5.
На правой боковой сцинтиграмме той же больной с 99mTc-технетрилом отмечается отсутствие патологической гиперфиксации РФП (коэффициент опухоль/фон равен 0). Подмышечные лимфатические узлы и кожа не изменены.
Морфологическая верификация — неинфильтративный протоковый рак

указывали на отсутствие признаков злокачественного новообразования молочной железы, однако, результаты анализа морфологического материала указывали на ложноотрицательный характер маммографических заключений у 17 (15,7%) женщин (рис. 2).

Маммосцинтиграфия указывала на наличие РМЖ у 61(56,5%) женщины, на его отсутствие – у 47 (43,5%) обследованных: ИП заключения были сделаны в 38(35,2%), истинно отрицательные (ИО) – в 24 (22,2%), ЛП – в 23 (21,3%), ложноотрицательные (ЛО) в 23 (21,3%) случаях (рис. 4).

Показатели чувствительности, специфичности и общей точности, рассчитанные на основании полученных нами данных, составили соответственно, 72%, 74%, 73% — для маммографии и 62%, 51%, 57% — для маммосцинтиграфии.

Как показал анализ диагностических ошибок, ЛО заключения при маммосцинтиграфии чаще

всего (6 наблюдений) отмечались у больных без отчетливого анатомически определяемого опухолевого очага. В этих случаях при ММГ наблюдались сгруппированные микрокальцинаты злокачественного типа, компактно расположенные в ограниченной области молочной железы. Напротив, ЛП заключения МСГ, как правило, отмечались (8 случаев) у женщин с фиброаденомами, обладающими высокой митотической активностью.

Основной причиной ЛО диагностических заключений при ММГ (7 наблюдений) было наличие плотной ткани молочной железы, которая не позволяла выявлять небольшие анатомические изменения, вызываемые опухолевым процессом (рис. 3).

Принимая во внимание выраженные отличия в причинах и проявлениях ЛО заключений при МСГ и ММГ, мы предположили, что совместное использование этих методов позволит повысить информативность диагностики РМЖ, в первую очередь, обеспечит существенный рост ее чувствительности. Клиническая практика показала, что, если диагноз РМЖ устанавливается на основании сцинтиграфических и рентгенологических признаков опухолевого поражения молочной железы, число больных в группе ИП заключений составило 57 (52,7%); одновременно увеличилась до 30 человек (27,8%) группа с ЛП заключениями, но снизилось до 4 (3,7%) число ЛО заключений. В группе 108 обследованных женщин подобный диагностический алгоритм привел к повышению чувствительности до 93.4% при одновременно снижении специфичности до 36.2% (табл. 1).

Положительное влияние совместного использования ММГ и МСГ более очевидно в группе с плотной тканью молочной железы. В этой группе из 53 женщин (49% от общего числа обследованных) доброкачественная природа изменений в молочной железе установлена у 42 (79,2%), РМЖ – у оставшихся 11 (20,8) пациенток. При ММГ обследовании опухолевые изменения в пораженной молочной железе не выявлялись в 7 из 11 случаев. Напротив, при МСГ истинно положительные результаты получены в 9 (17%), ИО – в 23 (43,4%), ЛП – в 19 (35,8%) и ЛО – только в 2 (3,8%) наблюдениях. При диагностике минимального РМЖ у женщин с плотной тканью молочных желез чувствительность, специфичность и общая точность маммографии составили 40%, 71,4%, 64%, а маммосцинтиграфии – 82%, 55%, 60%, соответственно (табл. 2).

Интересно, что при совместном использовании ММГ и МСГ количество ИП заключений увеличилось до – 10 (19%), ЛП – до 26 (49%), ИО – снизилось до 16 (30%), ЛО – до 1 (2%) случая (табл. 2). Чувствительность, специфичность и общая точность диагностики минимального РМЖ в группе женщин с плотной тканью молочной железы при совместном использовании ММГ и МСГ составили — 91%, 38%, 50% (рис. 1).

Таким образом, комбинация анатомических (ММГ) и функциональных (МСГ) методов диагностики позволяет существенно повысить чувствительность при выявлении раннего (до 10мм) РМЖ. При этом, у пациенток с плотной тканью молочной железы сочетание ММГ с МСГ дает возможность в 2 раза чаще выявлять минимальный РМЖ (рис. 3).

Обсуждение

На протяжении многих десятилетий маммография является основным методом скрининговой диагностики РМЖ [6]. Вместе с тем, накопленный опыт указывает на ее невысокую чувствительность при выявлении небольших (до 10 мм) новообразований, особенно у женщин с плотной тканью МЖ [15,17]. Полученные нами данные подтверждают данные литературы о невысокой чувствительности ММГ при диагностике минимального РМЖ. У больных с плотной тканью молочной железы она оказалась равной 40%.

В конце XX века МСГ рассматривалась в качестве перспективного альтернативного метода диагностики, в том числе скрининговой диагностики РМЖ [12]. Однако, результаты многоцентровых исследований показали, что ее эффективность в выявлении небольших новообразований молочной железы уступает МГ, что послужило причиной существенного снижения интереса к диагностическим возможностям МСГ. Вместе с тем, накопленный практический опыт позволил значительно усовершенствовать методику проведения МСГ [4, 7]. Так, появление нового поколения специализированных маммосцинтиграфических гамма-камер с высокой (2-4 мм) разрешающей способностью обеспечило существенный рост информативности МСГ. На сегодняшний день имеются доказательства того, что чувствительность метода при скрининговой диагностике РМЖ с помощью МСГ может быть увеличена до 86%-90% [21]. Проводимые в настоящее время многоцентровые исследования показали, что у женщин с плотной тканью молочной железы дополнительное использование МСГ позволяет почти в 4 раза увеличить выявляемость РМЖ [19]. При этом, несмотря на увеличение стоимости скрининговой диагностики общий уровень затрат для выявления одного случая РМЖ снизился почти на 10% [10].

В связи с ограниченной доступностью специализированных маммосцинтиграфических камер

нами были изучены возможности МСГ, выполненной на стандартном радиодиагностическом оборудовании, но с тщательным выполнением основных методических требований: максимальное приближение молочных желез к детектору, введение высокой (740-800МБк) активности 99mTc-технетрила, визуализация накопления радиофармпрепарата, как минимум, в двух (боковой и передней) проекциях [4].

Полученные результаты показали, что сочетание ММГ с МСГ позволяет существенно (до 93,4%) повысить чувствительность диагностики минимальных форм РМЖ, что совпадает с заключениями, сделанными другими авторами [13, 14, 20, 21].

Анализ литературы показывает, что возможными причинами ЛО результатов при МСГ могут быть гистологические и генетические особенности опухоли: сверхэкспрессия опухолью гена множественной лекарственной резистентности, наличие в ней очагов поражения с низкой десмопластической активностью или целлюлярной пролиферацией [21]. Возможными причинами ЛП заключений могут стать гиперпролиферативные изменения в МЖ, в первую очередь, гиперплазия на фоне атипии [22], а также фиброаденомы с высокой митотической активностью.

Основной причиной ЛО результатов ММГ является повышенная плотность ткани МЖ, что доказано многочисленными европейскими исследованиями [9, 11]. При этом следует отметить, что литературные данные [15, 16, 18] и наши собственные результаты указывают на высокую информативность МСГ независимо от плотности ткани МЖ. К примеру, у обследованных нами больных с плотной тканью молочной железы и отрицательными заключениями ММГ, только выполнение МСГ позволило выявить минимальную карциному МЖ в 30% случаев. Совместное же проведение ММГ и МСГ у женщин с плотной тканью МЖ повысило выявляемость минимального РМЖ более чем в 2 раза.

Заключение

Совместное использование маммографии и маммосцинтиграфии позволяет существенно повысить чувствительность инструментальной диагностики минимального рака, в первую очередь, у женщин с повышенной плотностью молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Канаев С.В., Новиков С.Н., Семиглазов В.Ф. и соавт. Возможности раннего выявления новообразований рака молочной железы с помощью ультразвуковых и радионуклидных методов диагностики // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57. – № 5. – С. 622-626.
2. Канаев С.В., Новиков С.К, Гиршович М.М. и соавт. Значение методов ядерной медицины для определения тактики лучевого лечения у больных со злокачественными новообразованиями различной локализации // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58. – № 2. – С. 189-193.
3. Канаев С.В., Новиков С.Н., Зотова О.В. и соавт. Перспективы использования методов ядерной медицины у больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. – 2009. –Т. 55. – № 61. – С. 661-670.
4. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотько П.В. и соавт. Методические вопросы биопсии сигнальных лимфоузлов у больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59. – № 2. – С. 90-94.
5. Семиглазов В.В, Семиглазов В.Ф, Ермаченкова А.М. Минимальные формы рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57. – № 6. – С. 702-706.
6. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Скрининг рака молочной железы // Практическая онкология. – 2010. – № 2. – С. 61-62.
7. Тицкая А.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г. и соавт. Стандартизованные методики радионуклидной диагностики. Маммосцинтиграфия / Библиотека практического врача. – ООО «НТЦ Амплитуда» Москва, Зеленоград, 2014. – 32 с.
8. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М. и соавт. Сравнение результатов маммосцинтиграфии с 99mTc-Технетрилом в планарном и томографическом режимах // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2008. – № 5. – С .51-59.
9. Bird R.E., Wallace T.W., Yankaskas B.C. Analysis of cancers missed at screening mammography // Radiology. – 1992. – Vol. 184. – P. 613-617.
10. Hruska C.B., Conners A.L., Jones K.N. et al. Diagnostic workup and costs of a single supplemental molecular breast imaging screen of mammographically dense breasts // AJR Am J Roentgenol. – 2015. – Vol. 6. – P. 1345-53
11. Jackson V.P., Hendrick R.E., Feig S.A. et. al. Imaging of radiographically dense breast // Radiology. – 1993. – Vol. 188. – P. 297-301.
12. Jimenez A., Merono E., Carreras J.L., et al. La gammagraphia de mama con MIBI-99mTc en la valoracion de la patologia tumoral. Resultados preliminaries // Rev. Esp. Med. Nucl. – 1994. – Vol. 13. – P. 269-274.
13. Kao C.H., Wang S.J., Liu T.J. The use of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile breast scintigraphy to evaluate palpable breast masses // Eur. J. Nucl. Med. – 1994. – Vol. 21. — P. 432-436.
14. Kao C.H., Wang S.J., Yeh S.H. Technetium-99m-MIBI uptake in breast carcinoma and axillary lymph node metastases // Clin. Nuci. Med. – 1994. – Vol. 19. – P. 898-900.
15. Khalkhali I., Cutrone J.A., Mena I., et al. Technetium-99m sestamibi scintimammography of breast lesions: clinical and pathological follow-up // J. Nucl. Med. – 1995. – Vol. 36. – P. 1784-1789.
16. Khalkhali I., Mena I., Diggles I. Review of imaging techniques for the diagnosis of breast cancer: a new role of prone scintimammography using technetium-99m sestambi // Eur. J. Nucl Med. – 1994. – Vol. 21. – P. 357-362.
17. Khalkhali I., Mena I., Jouanne E., et al. Prone scintimammography in patients with suspicion of

carcinoma of the breast // J. Am. Coll. Surg. – 1994. – Vol. 178. – P. 491-497.
18. Muller S.T.,Guth-Tougelids B, Creutzig H. Imaging of malignant tumours with MIBI 99mTc SPECT(abstract) // J. Nucl. Med. – 1987. – Vol. 28. – P. 562.
19. O'Connor M.K. Molecular breast imaging: an emerging modality for breast cancer screening // Breast Cancer Manag. – 2015. – Vol. 4. – P. 33-40.
20. Palmedo H., Schomburg A., Grunwald F., et al. Technetium-99m-MIBI cintimammography for suspicions breast lesions // J. Nucl. Med. – 1996. – Vol. 37. – P. 626-630.
21. Villanueva-Meyear J., Leonard MH. Jr., Briscoe F. et al. Mammoscintigraphy with technecium- 99m-sestamibi in suspected breast cancer // J. Nucl. Med. – 1996. — Vol. 37. — P. 926-930.
22. Waxman AD. The role of 99mTc methoxyisobutylisonitrile in imaging breast cancer // Semin. Nucl. Med. – 1997. Vol. 27. – P. 40-54.

Поступила в редакцию 26.10.2016 г.

A.V. Chernaya[1], S.V. Kanaev[1], S.N. Novikov[1], P.I. Krzhivitsky[1], P.I. Krivorotko[1,2], L.A. Zhukova[1], E.A. Busko[1]

Diagnostic accuracy of mammography and mammoscintigraphy with 99m Tc-MIBI in detection of minimal breast cancer

[1]N.N. Petrov Research Institute of Oncology
[2]I.I. Mechnikov North-West State Medical University
St. Petersburg

In 437 primary patients with breast cancer (BC) we compared diagnostic accuracy of mammography (MG) and mammoscintigraphy (MCG) with 99mTc-MIBI. All women, included in the study, had lesions suspicious for BC. In 108 suspicious lesions were less than 10 mm in diameter. On histology 33 (30,5%) patients had invasive BC, 20 (18,5%) – noninvasive BC, 6 (5,6%) – lobular carcinoma, 2 (1,9%) – mucinous BC, 8 (7,4%) – fibroadenoma and in remained 39 cases (36,1%) – localised fibrosis. In the group of women with lesions below 10 mm sensitivity, specificity and accuracy of MG in diagnosis of BC were 72%, 74%, 73%, for MCG – 62%, 51%, 57%. Combination of MG and MCG helped to increase sensitivity to 93,4%. In 53 women with dense breasts sensitivity, specificity and accuracy of MG were 40%, 71,4%, 64%; for MCG two times higher (82%) with specificity of 55% and 60% accuracy. Combination of MG and MCG allowed increasing the sensitivity of diagnosis of minimal BC 2 times more (up to 91%).

Key words: breast cancer, minimal cancer, mammography, mammoscintigraphy

©Коллектив авторов, 2017
УДК 616.61-006.089

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

А.К. Носов[1], П.А. Лушина[1], С.Б. Петров[1], А.В. Воробьев[1,2], П.С. Калинин[1], А.В. Мищенко[1]

Сравнение лапароскопической резекции почки при опухолевом поражении с наложением и без наложения гемостатического шва

[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ,
[2]ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

История развития органсохраняющего лечения рака почки насчитывает около 150 лет. Потребовалось более 100 лет, чтобы доказать сначала возможность, а на сегодня и необходимость максимального сохранения объема функционирующей паренхимы почек. Актуальной проблемой при органосохроняющем лечении остается проблема создания стойкого гемостаза, после выполнения резекции почки.

Мы предлагаем отказаться от ушивания паренхимы, так как лигатурный метод гемостаза является дополнительным фактором, повреждающим паренхиму почки. На наш взгляд, достаточно выполнения электрогемостаза с дополнением местными клеевыми композициями.

При анализе данных с 2015 по 2016 г. на базе отделения урологии «ФГУ онкологии им. Н.Н. Петрова» выполнено 90 лапароскопических резекций без ишемии и без наложения гемостатического шва на зону резекции.

Оценивался объем кровопотери, продолжительность операции, объем функционирующей паренхимы почки, до после операции, послеоперационные осложнения.

При сравнительной оценке объема функционирующей паренхимы почки до и после операции, по данным КТ и КТ-перфузии, объем функционирующей паренхмы резецированной почки уменьшился лишь на объем удаленной опухоли.

Резекция почки без наложения гемостатического шва на зону резекции, в условиях гипотонии, позволяет улучшить результаты операции относительно функции почки по сравнению с резекцией с выполнением классического лигатурного методом гемостаза.

Ключевые слова: рак почки, лапароскопия, резекция

Введение

Почечно-клеточный рак, включая все его подтипы, занимает 2-3% новообразований, встречающихся у взрослых людей и около 90% первичных опухолей почек. В настоящее время активное использование современных методов, малоинвазивной лучевой диагностики: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), привело к тому, что все чаще диагностируются локализованные опухоли почек (cT1a1-b-2). Это способствовало развитию органосохраняющего лечения рака почки.

История развития органосохраняющего лечения рака почки насчитывает около 150 лет. Потребовалось более 100 лет, чтобы доказать сначала возможность, а на сегодня и необходимость максимального сохранения объема функционирующей паренхимы почек.

Исторически под основными принципами резекции почки подразумевают необходимость пережатия почечной ножки или изолировано почечной артерии, полное удаление опухоли с отсутствием опухолевых клеток на границе резекции, тщательный гемостаз, герметичное ушивание чашечно-лоханочной системы и паренхимы.

Особенно актуальными становятся вопросы обеспечения гемостаза во время операции, так как осуществление гемостаза может занимать до 85% времени всей операции [1].

Основным методом гемостаза при резекции почки в настоящее время признан лигатурный метод, главным недостатком которого является создание условий ишемии, гипоксии ткани функционирующей паренхимы, а сдавление и дополнительная травматизация при наложении швов приводит к риску развития необратимых нарушений функции почки.

Среди множества способов гемостаза принято различать несколько групп, один из них – физический, в частности, электрокоагуляция (монополярная и биполярная) [2]. Основным ее достоинством является уменьшение продолжительности операции [8]. A.M. Ong в эксперименте показал возможность применения биполярного коагулятора при резекции нижнего полюса почки. При электрокоагуляции зона коагуляционного некроза паренхимы почки составила около 2-4 мм, что по мнению авторов, в послеоперационном периоде являлось причиной

развития повторных кровотечений и формирования мочевых свищей [8].

В литературе достаточно много примеров применения микроволновой электрокоагуляции при резекции почки [4, 5, 6, 7, 9]. K. Fujimoto et al. [4], T. Hamasaki et al. [5]. Y. Matsui et al. [6] – при анализе данных выявлены существенные недостатки методики: это большая зона коагуляционного некроза до 7–10 мм, относительно высокая частота мочевых свищей в 8% случаев, низкая эффективность остановки кровотечения из сосудов диаметром более 1мм.

M. Nanri et al. [7] проанализировали повреждение почечной паренхимы в двух группах, у 11 пациентов было выполнена микроволновая электрокоагуляция, во второй группе проводилась резекция почки с наложением гемостатического шва. Выявлено достоверное отличие числа клеток почечной паренхимы, подвергшихся апоптозу, у пациентов с применением микроволновного электорокоагулятора, в среднем 421 на 1000 клеток. В случае с традиционной резекцией и наложением гемостатического шва, число таких клеток составило 286 на 1000 клеток.

Мы предположили, что выполнение резекции in situ, с выполнением электрогемостаза с дополнением местными клеевыми композициями не приведет к увеличению частоты осложнений, упростит технику вмешательства, позволит увеличить объем интактной паренхимы и уменьшит травматичность вмешательства. На базе института онкологии им. Н.Н. Петрова был разработан способ хирургического гемостаза при лапароскопической резекции почки, проведенной в условиях управляемой медикаментозной гипотонии, путем биполярной электрокоагуляции, с дополнением клеевых гемостатических субстанций на зону резекции. Для оценки повреждения паренхимы почки после резекции был выбран активно развивающийся метод диагностики КТ перфузии, который может применяться для различных клинических ситуаций в области онкологии, в том числе оценки ответа на лечение, стратификации и определения прогноза лечения [9]. Методика применяется при различных локализациях патологического процесса [3, 10, 11]. Перфузионная КТ основана на получении графика зависимости плотности от времени прохождения контрастного вещества в области интереса, путём многократного сканирования области интереса с небольшими промежутками времени в процессе введения болюса контрастного средства. Перфузия зависит от скорости и объёма кровотока, проходящего через сосуды большой емкости, а также через капиллярное русло [Прокоп М. 2011]. С помощью КТ перфузии мы оценивали объем кровотока в единицу времени, так как он может являться косвенным параметром функции почки. Данный метод дает нам возможность оценить те участки ткани почки в области резекции, которые утратили кровоток и не представляют собой никакой функциональной ценности.

Материалы и методы

Всем больным проводили стандартное общее клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное обследование, исследование клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови, свертывающей системы крови (коагулограмма), ЭКГ. Инструментальное обследование включало УЗИ и компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, по данным которых оценивали размер опухоли, ее расположение, отношение к почечным сосудам и чашечно-лоханочной системе (ЧЛС), оценивался объем функционирующей паренхимы, объем опухоли до операции и в послеоперационный период. Для оценки функции почки до операции и в послеоперационном периоде использовали показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле CKD-EPI с учетом площади поверхности тела. Для оценки функционирующей паренхимы почки на базе института проводилось КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием с оценкой объема паренхимы почки до и после операции. Так же выполнялось исследование КТ перфузии почки, с определением границ зоны резекции и оценки состояния функционирующей паренхимы после оперативного лечения в двух группах пациентов.

Все операции проводились с использованием стандартного набора инструментов, который включал: лапароскопическую стойку, инсуффлятор, видеокамеру, источник света, световод, электрохирургический аппарат-коагулятор VIO 300D, LisaShure, ирригационно-отсасывающее устройство, лапароскопический ультразвуковой датчик. Инструментарий: иглу Вереша, одноразовые троакары различных размеров, зажимы диссекторы, иглодержатели, лапароскопические зажимы, клипатор, биполярный зажим, электрод для моно- и биполярной коагуляции, набор атравматического шовного материала, лапароскопический контейнер для удаления препарата. При выполнении ЛРП с использованием биполярной коагуляции, применялся лапароскопический зажим фирмы Karl Storz, и электрохирургический аппарат-коагулятор VIO 300D, в режиме коагуляции 90 Вт-эффект 8. Также для герметизации зоны резекции использовались фибриновый клей Evicel. При стандартной лапароскопической резекции почки, для достижения окончательного гемостаза накладывался гемостатический шов на зону резекцию.

Все операции выполнялись лапароскопически, под общим комбинированным наркозом в положении больного на здоровом боку с валиком под поясницей. После создания карбоксиперитонеума в брюшную полость устанавливали 3 троакара: 1 — в околопупочную область, по латеральному краю прямой мышцы живота; 2 — по срединно-ключичной линии, ниже реберной дуги; 3 — по срединно-ключичной линии чуть выше передне-верхней ости подвздошной кости. В 1-й порт вводили лапароскоп, во 2 и 3-й — инструменты. При необходимости тракции печени устанавливали дополнительный троакар. Затем с помощью моно- и биполярной коагуляции рассекали паранефральную клетчатку вокруг опухоли. Выполняли резекцию опухоли в пределах не измененной ткани, далее выполняется этапный и окончательный гемостаз, в первой группе пациентов гемостаз выполнялся с помощью ушивания паренхимы почки, при

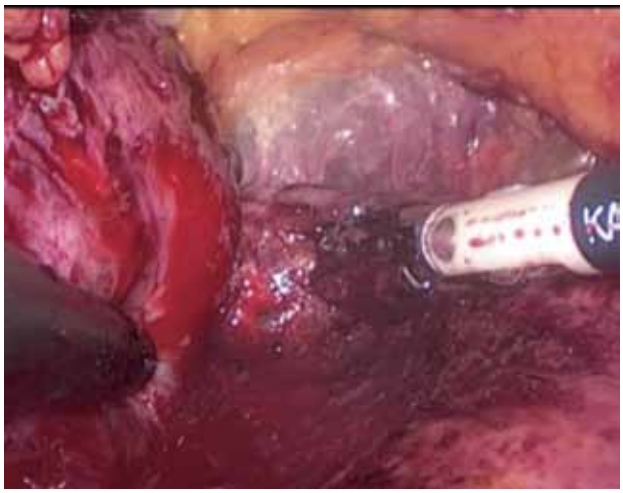


Рис. 1. Этап резецирования опухоли

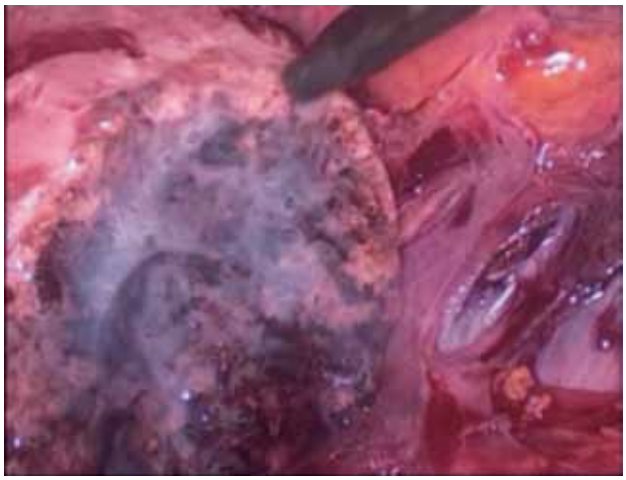


Рис. 2. Этапный гемостаз при помощи биполярной коагуляции

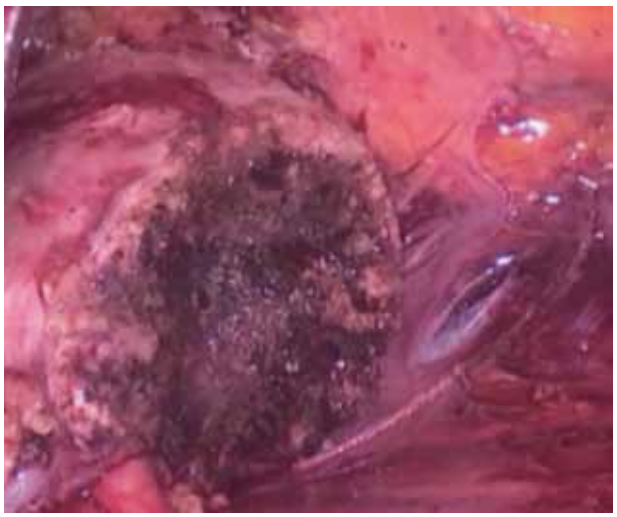


Рис. 3. Окончательный гемостаз, с герметизацией гемостатической субстанцией Evicel

Рис. 4. КТ резецированной почки, после лапароскопической резекции опухоли

вскрытии ЧЛС также выполняли ее ушивание, во второй - окончательный гемостаз был достигнут при помощи биполярной электрокоагуляции в режиме коагуляции 90 Вт - эффект 8 на электрохирургическом аппарате-коагуляторе VIO 300D. Затем ложе удаленного образования (зону резекции) обрабатывалось фибриновым клеем Evicel (рис. 1, 2, 3).

Заканчивали операцию удалением препарата, помещенного в контейнер-эвакуатор, через мини-лапаротомный разрез 2–3 см в месте расположения инструментального троакара, дренирование брюшной полости и забрюшинного пространства не выполнялось ни в одном случае.

В послеоперационный период всем пациентам выполнялась КТ с внутривенным контрастированием с целью оценки объема функционирующей паренхимы, сканирование выполнялось при помощи 64-срезового мультиспирального компьютерного томографа (Philips Brilliance 64). Через периферический катетер №22, установленный в локтевую вену, осуществлялось введение контрастного вещества (омнипак) из расчёта 1,5 мл на 1 кг, но не более 120 мл концентрацией 350 мгJ/мл и скоростью 3 мл/с. За болюсом контрастного вещества следовал болюс физиологического раствора объёмом 50 мл, вводимого с теми же характеристиками. Сканирование выполнялось на вдохе в положении лёжа на спине через 60 сек после введения контрастного вещества.

Также для оценки зоны резекции, объема функционирующей паренхимы после операции выполнялось КТ перфузия почек - сканирование выполнялось при помощи 64-срезового мультиспирального компьютерного томографа (Philips Brilliance 64). Во время всего исследования пациенты дышали поверхностно (критерием поверхностного дыхания являлось использование пациентом в течение сканирования минимального, одинакового индивидуального дыхательного объёма). КТ-перфузионное сканирование выполнялось с использованием параметров: length - 40мм, thickness - 5 мм, increment 0 мм, 120 kV, 100 mAs, cycle time 1,1 sec, cycles – 50. Через периферический катетер №22, установленный в локтевую вену, пациенту, лежащему в положении на спине, осуществлялось введение контрастного вещества (омнипак) в объёме 50 мл с концентрацией 350 мгJ/мл и скоростью 5 мл/с. За болюсом контрастного вещества следовал болюс физиологического раствора, вводимого с теми же характеристиками. Запуск сканирования осуществлялся вручную через 5 секунд после начала введения контрастного вещества. Последующий анализ данных осуществлялся с использованием рабочей станции Extended BrillianceTM Workstation. Для построения артериальной кривой область интереса (ОИ) выставлялась на брюшной аорте. Перфузионные карты были сгенерированы для параметров перфузии: Perfusion, Blood Volume, Time To Peak, Peak Enhanced.

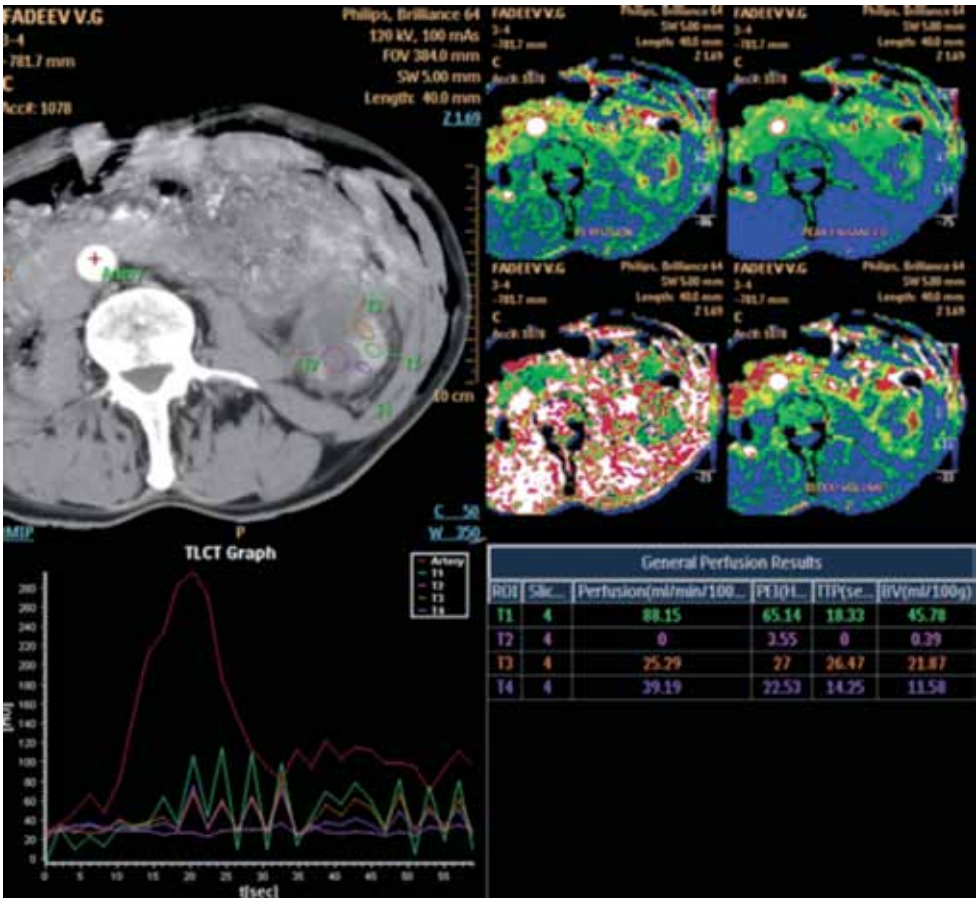


Рис. 5. Скан КТ – перфузии. После операции

Результаты

При анализе данных с сентября 2015 по сентябрь 2016 г., на базе отделения онкоурологии «ФГУ онкологии им. Н.Н. Петрова» было выполнено 90 лапароскопических резекций, из которых в 60 случаях (первая группа) операция выполнялась без ишемии и без наложения гемостатического шва на зону резекции, окончательный гемостаз был достигнут путем электрокоагуляции зоны резекции с дополнением клеевой композиции.

Во второй группе было включено 30 пациентов, у которых после выполнении резекции окончательный гемостаз был достигнут стандартным методом наложения гемостатического шва. Группы были сопоставимы по предоперационным характеристикам (табл. 1).

Все больные имели опухоль стадии T1aN0M0, средний возраст составил 57,8 ± 11,6 года (21−77 лет) в 1-й группе и 59,4 ± 11,6 года (21−76 лет) во 2-й группе. Средний размер опухоли достигал 14,5 ± 21,5 (18−42) мл в обеих группах. В обеих группах преобладали больные с экстраорганным расположением опухоли, без достоверных различий по локализации опухоли в различных сегментах. При сравнении групп по основным характеристикам оценивались: RENAL SCORE в обеих группах был сопоставим и в среднем составил – 5.6 баллов (5–12), СКФ до операции в обеих группах в среднем – 81.8 мл/мин, в послеоперационный период СКФ – отмечено изменение в среднем на 5 мл/мин/1,73 кв.м (с 68 до 65) в исследуемых группах, уровень креатинина крови – также значимо не отличался, в среднем – 95 мкмоль/л (53–200 мкмоль/л).

Среднее время операции в первой группе составило 119 (от 50 до 260) минут. Кровопотеря составила в среднем 303 (от 100 до 1000) мл, гемотрансфузия в одном случае. Длительность стационарного лечения пациентов в среднем составила 3,5 (3-5) суток. Объем функционирующей паренхимы после операции составил в среднем 139 мл (102–183 мл).

Во второй группе пациентов, время операции в среднем составило - 115 (40–300) минут, кровопотеря в среднем - 310±40 мл, длительность стационарного лечения пациентов в среднем составила 8±2 суток. Объем функционирующей паренхимы после операции составил в среднем – 120мл (100-200 мл). Дренирование зоны резекции не выполнялось ни в одном случае. Оценивались объем кровопотери, продолжительность операции, объем функционирующей паренхимы почки, до и после операции, послеоперационные

Таблица 1. Сравнение групп по предоперационным характеристикам

Характеристика	Стандартная ЛРП	ЛРП с электрогемостазом
Число больных	30	60
возраст	59,4 ± 11,6 (21–76 лет)	57,8 ± 11,6 (21–77 лет)
Имт	23,41	26,6
Размер опухоли	14,5 ± 21,5 (18–42)	14,5 ± 21,5 (18 42)
RENAL score	5.6, (5-12)	5.6, (5-12)
Уровень креатинина, мкмоль /л	95, (53-200)	80, (53-170)
СКФ, мл/мин/м2, средн	76 (53-112)	80 (56-117)
Объем функционирующей паренхимы	159 (76-256)	159 (76-256)

Таблица 2. Сравнение групп по послеоперационным характеристикам

Характеристика	Стандартная ЛРП	ЛРП с электрогемостазом
Число больных	30	60
Время операции	115 (40-300)	119 (50 - 260)
Кровопотеря	310±40	303 (100 - 1000)
Послеоперационный койкодень	8±2	3,5 (3-5)
Послеоперационные осложнения	7	7
урогематома	4	5
стентирование	3	2
Объем функционирующей паренхимы после операции	120 (100-200)	139 (102-183).
Время наблюдения	12 месяцев	12 месяцев

осложнения (табл. 2). У всех пациентов опухоль верифицирована как почечно-клеточный рак. Положительный хирургический край не выявлен ни в одном случае.

При сравнительной оценке объема функционирующей паренхимы почки до и после операции, по данным КТ, объем функционирующей паренхимы резецированной почки в первой группе уменьшился лишь на объем удаленной опухоли при оценке функционирующей паренхимы почки у пациентов второй группы отмечено снижение функционирующей паренхимы на объем удаленной опухолевой ткани, однако по данным КТ-перфузии отмечается выраженное ухудшении перфузии ткани, в раннем послеоперационном периоде, по сравнению с пациентами первой группы. Почечная недостаточность de novo после операции не развилась ни в одном случае.

Исследуемые группы подвергались однофакторному межгрупповому статистическому анализу, по исследуемым критериям достоверных различий в двух группах пациентов не выявлено ($p \geq 0.05$).

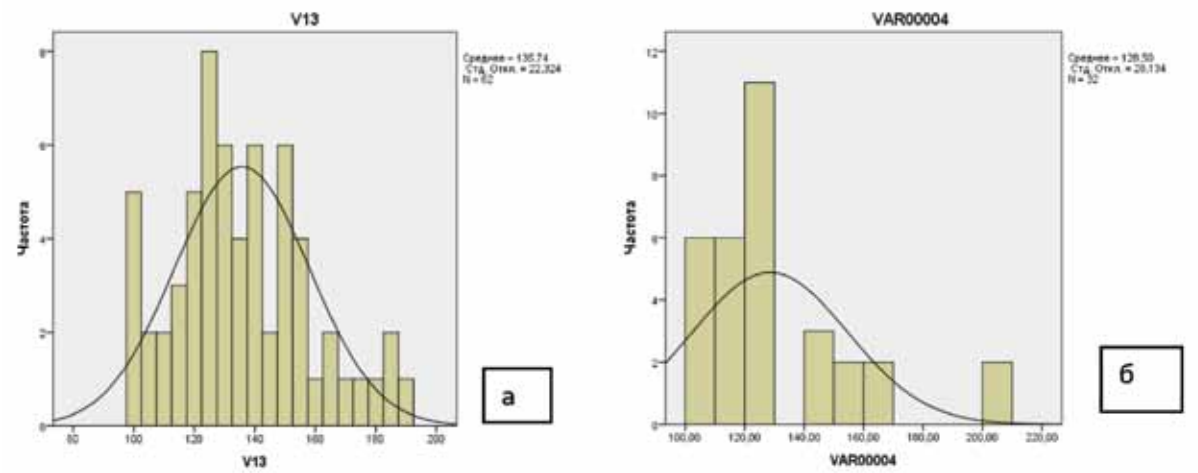


Рис. 6. Объем функционирующей паренхимы после операции

При сравнении объема функционирующей паренхимы почки в послеоперационный период в группе а) с применением электрокоагуляции, б) с применением классического лигатурного метода гемостаза

За время наблюдения (±12месяцев) местных рецидивов и прогрессирования заболевания не выявлено ни в одном случае, в настоящее время все пациенты живы, по данным контрольных исследований КТ перфузии и ангионефросцинтиграфии отмечается сохранения фильтрационной и выделительной функция почек.

Выводы

Резекция почки без ишемии и без наложения гемостатического шва на зону резекции по сравнению с лигатурным методом гемостаза незначительно повышает интраоперационную кровопотерю, не увеличивает частоты гемотрансфузии. Резекция почки без наложения гемостатического шва позволяет улучшить результаты, относительно сохранения функционирующей паренхимы почки по сравнению с классическим лигатурным методом гемостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров С.Б., Шпиленя Е.С., Кукушкин А.В. и др. Усовершенствованная техника достижения гемостаза при резекции почки с новообразованием // Онкоурология. – 2009. – № 1. – С.14–19.
2. Попков В.М., Потапов Д.Ю., Понукалин А.Н. Способы гемостаза при резекции почки, 2012.
3. Bellomi M., Petralia G., Sonzogni A. et al. CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: initial experience // Radiology. – 2007. – Vol. 244. – P. 486–493.
4. Fujimoto K., Tanaka N., Hirao Y. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma using a microwave tissue coagulator-postoperative recurrence and renal function // Hinyokika Kiyo. – 2005. – Vol. 51. – № 8. – P. 511-515.
5. Hamasaki T. et al. Laparoscopic partial nephrectomy using microwave tissue coagulator for treating small peripheral renal tumors // J. Nippon Med. Sch. – 2004. – Vol. 71. – № 6. – P. 392-397.
6. Matsui Y., Fujikawa K., Iwamura H. et al. Application of the microwave tissue coagulator: is it beneficial to partial nephrectomy? // Urol. Int. – 2002. – Vol. 69. – № 1. – P. 27-32.
7. Nanri M. et al. Microwave tissue coagulator induces renal apoptotic damage to preserved normal renal tissue following partial nephrectomy // Clin. Exp. Nephrol. – 2009. – Vol. 13. – № 5. – P. 424-429.
8. Ong A.M., Bhayani S.B., Hsu T. H. Pinto Bipolar needle electrocautery for laparoscopic partial nephrectomy without renal vascular occlusion in a porcine model // Urology. – 2003. – Vol. 62. – № 6. – P. 1144-1148.
9. Satoh Y. et al. Renal-tissue damage induced by laparoscopic partial nephrectomy using microwave tissue coagulator // J. Endourol. – 2005. – Vol. 19. – № 7. – P. 818-822.
10. Wirestam R. Using contrast agents to obtain maps of regional perfusion and capillary wall permeability // Imaging Med. – 2012. – Vol. 4(4). – P. 423–442.
11. Zima A. Can Pretreatment CT Perfusion Predict Response of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aerodigestive Tract Treated with Induction Chemotherapy? / Annual Meeting of the American Society of Head and Neck Radiology, September 21–25, 2005.

Поступила в редакцию 16.01.2017 г.

A.K. Nosov[1], P.A. Lushina[1], S.B. Petrov[1], A.V. Vorobiev[1,2], P.S. Kalinin[1], A.V. Mishchenko[1]

Comparison of laparoscopic resection of the kidney with tumor lesion with and without applying of a hemostatic suture

[1]N.N. Petrov Research Institute of Oncology
[2]I.I. Mechnikov North-West State Medical University
St. Petersburg

There is proposed to refuse from the sealing of the parenchyma since the ligature method of hemostasis is an additional factor damaging the parenchyma of the kidney. In our opinion it is sufficient to perform electrohemostasis with the addition of local adhesive compositions. In the analysis of data from 2015 to 2016 on the basis of the Department of Urology of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology there were performed 90 laparoscopic resections without ischemia and without a hemostatic suture applied to the resection area. The volume of blood loss, the duration of the operation, the volume of the functioning parenchyma of the kidney, before and after surgery, postoperative complications were estimated. With a comparative evaluation of the volume of the functioning parenchyma of the kidney before and after the operation, according to data of CT and CT-perfusion, the volume of functioning parenchyma of the resected kidney decreased only by the volume of the removed tumor. Resection of the kidney without applying a hemostatic suture to the area of resection, in conditions of hypotension, allowed improving the results of surgery relatively to kidney function in comparison with resection with the classical ligature method of hemostasis.

Key words: kidney cancer, laparoscopy, resection

©Коллектив авторов, 2017
УДК 616.65-002-006.615-849

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

С.В. Канаев, С.Н. Новиков, Ю.С. Мельник, Н.Д. Ильин, А.А. Филиппов, Р.В. Новиков

Методология стереотаксической лучевой терапии рака предстательной железы

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Цель: провести анализ смещения предстательной железы за время проведения сеанса стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) и оценить влияние указанных смещений на конечное распределение дозы

Материал и методы: СТЛТ проводилась в режиме 5 ежедневных фракций по 7.25 Гр каждая. У 31 пациента перед лечением началом СТЛТ под УЗИ контролем осуществлялось введение в ткань предстательной железы трех золотых рентгенопозитивных маркеров. Смещение предстательной железы за время каждого сеанса облучения оценивалось с помощью рентгеновской компьютерной томографии в конусном пучке. На заключительном этапе выполнялось моделирование сеансов СТЛТ с учетом средней величины смещения предстательной железы, рассчитывались показатели, характеризующие распределение дозы в предстательной железе и органах риска.

Результаты: Среднее смещение предстательной железы за время проведения сеанса СТЛТ в краниокаудальном направлении составляет 0,8+/-1,2 мм, в латеральном — 0.9+/-1,0мм, в переднезаднем — 1.3+/-1,3мм. При этом, в 5% — 8,3 % случаев величина смещения в краниокаудальном и латеральном направлениях превышала 2 мм, при максимальном смещении — 5 мм. Моделирование распределения дозы, поглощенной в предстательной железе, с учетом средней величины смещения железы во время сеанса СТЛТ указывает на адекватное облучение мишени при использовании минимальных отступов от клинического объема облучения (1 мм в краниокаудальном и по 3мм в оставшихся направлениях): V100 – 98%, D90 – 101%. Вместе с тем, уменьшение отступов от клинического объема облучения позволяет снизить на 16% объем прямой кишки, попадающей в 80% изодозу.

Заключение: Проведенный анализ показал, что при проведении СТЛТ у больных раком предстательной железы ее смещения за время сеанса облучения по всем направлениям, в среднем, не превышают 1,3мм, что позволяет говорить о возможности уменьшения радиационной нагрузки на окружающие нормальные ткани путем уменьшения стандартных отступов при формировании планируемого объема мишени (PTV).

Ключевые слова: рак предстательной железы, стереотаксическая лучевая терапия, планирование

Лучевая терапия относится к числу основных методов лечения больных с локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы (РПЖ). Метаанализ рандомизированных исследований указывает на достоверную взаимосвязь между эффективностью лучевого лечения РПЖ и величиной суммарной дозы, подводимой на опухоль [15]. К сожалению, при использовании стандартных методов конформной лучевой терапии, повышение величины терапевтической дозы приводит к выраженному увеличению частоты и степени выраженности нежелательных последствий лечения со стороны окружающих нормальных тканей, в первую очередь, прямой кишки. Стереотаксическая лучевая терапия рассматривается в качестве одного из наиболее перспективных методов лечения РПЖ, так как она обеспечивает условия для избирательного облучения предстательной железы при одновременном снижении объема облученной прямой кишки, что позволяет, с одной стороны, увеличить эффективность радиотерапии, а с другой – снизить риск лучевых осложнений [3].

Принципиальная особенность стереотаксической лучевой терапии заключается в том, что за счет точного «позиционирования» мишени, тщательной иммобилизации больного, прецизионности в перемещении стола достигается высокая точность подведения дозы [4]. Это позволяет значительно уменьшить так называемый планируемый объем облучения (PTV), который включает в себя объем мишени (предстательной железы) с отступами, обусловленными неизбежными погрешностями, возникающими при реализации стандартного плана облучения [1, 17]. Как показывает анализ литературных данных [3, 8] рекомендуемые «отступы» при стереотаксической лучевой терапии РПЖ составляют: 3 мм в переднезаднем и по 5 мм во всех остальных направлениях. Можно предположить, что при от-

сутствии серьезного смещения предстательной железы во время сеанса облучения, указанные «отступы» могут быть сокращены, что позволит существенно снизить риск возникновения постлучевых осложнений со стороны окружающих нормальных тканей.

В настоящее время при проведении стереотаксической лучевой терапии РПЖ мы осуществляем контроль за положением «мишени» (предстательной железы) до и после сеанса облучения. Основная задача нашего исследования состояла в определении величины среднего и максимального смещения предстательной железы во время сеанса стереотаксической лучевой терапии и моделирование указанных параметров на трехмерной планирующей системе. Полученные данные использовались для оценки конечного распределения дозы при наблюдаемых параметрах смещения предстательной железы.

Материалы и методы

С февраля 2014 по июль 2016г стереотаксическая лучевая терапия была выполнена 49 больным РПЖ из группы низкого и промежуточного риска (T1-T2, Глисон<8, ПСА<20 нг/мл). Во всех случаях стереотаксическая лучевая терапия РПЖ проводилась в режиме 5 ежедневных фракций по 7.25Гр каждая.

У 31 пациента перед выполнением топометрической подготовки под УЗИ контролем осуществлялось введение в ткань предстательной железы 3-х золотых рентгенопозитивных маркеров (Gold Anchor, Neslund Medical, Щвеция). У оставшихся 18 больных имелось не менее 3-х кальцинатов, которые, вместо золотых маркеров, использовались в качестве «меток» при топометрической подготовке и проведении сеансов стереотаксической лучевой терапии. Через 2-4 дня после установки золотых маркеров всем пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) предстательной железы в режиме T2 взвешенных изображений и топометрическая рентгеновская компьютерная томография на плоской деке стола виртуального КТ симулятора (SOMATOM Definition AS, Siemens, Германия) в положении лечебной укладки с фиксированными на коже больного светоотражающими сферами. Планирование сеансов стереотаксической лучевой терапии осуществлялось на трехмерной планирующей системе Eclipse (Varian, США). На первом этапе осуществлялось совмещение МРТ и топометрических КТ изображений, которое выполнялось с помощью алгоритма автоматического совмещения изображений с последующей ручной коррекцией с учетом топографии установленных меток и/или кальцинатов. Предстательная железа рассматривалась в качестве клинического объема облучения (CTV). Контуры предстательной железы определялись по МРТ изображениям и, при необходимости, корректировались в соответствии с данными топометрической КТ. При формировании планируемого объема облучения выполнялся стандартный отступ от CTV на 3 мм в заднем и на 5 мм — во всех остальных направлениях (3, 8). После завершения планирования осуществлялась передача лечебного плана и информации о топографии рентгеноконтрастных меток и/или кальцинатов в интеллектуальную систему ускорителя «Novalis» (Varian, США, Brainlab, Германия). Укладка пациента на столе ускорителя выполнялась в положении на спине без использования дополнительных фиксирующих приспособлений. Перед каждым сеансом стереотаксической лучевой терапии всем больным на лечебном столе ускорителя проводилась рентгеновская компьютерная томография в конусном пучке (РКТКП) с последующей коррекцией положения мишени (предстательной железы) по трем и более рентгеноконтрастным маркерам и/или кальцинатам. После завершения процесса позиционирования мишени выполнялся сеанс стереотаксической лучевой терапии. Во время облучения стабильность положения пациента на столе отслеживалась с помощью отражающих сфер, фиксированных на коже пациента, и инфракрасной системы наблюдения (Brainlab, Германия). Допустимые пределы смещения больного (3 мм в любую сторону) не были нарушены ни в одном случае, что позволило не прерывать сеанс стереотаксической лучевой терапии. После завершения сеанса стереотаксической лучевой терапии у 31 из 49 пациентов выполнялась повторная РКТКП, которая позволяла оценить смещение мишени во время проведения облучения.

Определение сдвигов пациента и предстательной железы во время сеанса облучения и после его окончания.

Можно выделить два основных механизма, приводящих к смещению предстательной железы во время ее облучения: первый связан со смещением пациента на лечебном столе, второй – с изменением положения предстательной железы во время сеанса облучения, например, вследствие перистальтики кишечника.

Как уже указывалось выше, для оценки стабильности положения пациента на лечебном столе во время сеанса облучения нами использовались светоотражающие сферы, которые в количестве пяти штук, фиксировались на коже пациента в непосредственной близости от мишени – предстательной железы (рис. 1). Отражающие сферы фиксировались на передней поверхности кожи тазовой области в процессе топометрической подготовки и перед каждым сеансом облучения. Для этого использовались клейкие посадочные места-сокеты, которые фиксировались к коже и сохраняли неизменное положение на протяжении всего времени подготовки и проведения стереотаксической лучевой терапии. Во время сеанса облучения с помощью специализированной инфракрасной камеры отслеживалась топография отражающих сфер и, с их помощью, определялась величина смещения пациента на лечебном столе. При оценке показателя смещения пациента на лечебном столе учитывалась максимальная величина смещения длительностью от 10 сек и более.

Как уже указывалось выше, перед каждым сеансом стереотаксической лучевой терапии, после укладки пациента на столе ускорителя и выведения изоцентра по наружной маркировке, вынесенной на кожные покровы пациента, выполнялась «укладочная» РКТКП. На основании полученных КТ данных осуществлялась корректировка положения изоцентра по 3 и более маркерам, расположенным в предстательной железе. Топография изоцентра по отношению к маркерам рассматривалась как референтная. Непосредственно после завершения каждого сеанса облучения выполнялась повторная РКТКП, определялась топография маркеров и, на основании полученных данных, рассчитывалось смещение мишени по отношению к ее позиции в начале сеанса облучения. Полученные данные рассматривались как интегральный показатель смещения предстательной железы за время каждого сеанса облучения. В целом, изучены величины смещения предстательной железы за 155 сеансов стереотаксической лучевой терапии. Полученные результаты позволили провести оценку среднего показателя смещения предстательной железы за один сеанс облучения в продольном (каудальном), боковом (латеральном) и переднезаднем (вертикальном) направлениях.

После определения средней величины смещения (в каудальном, латеральном и вертикальном направлениях)

Таблица 1. Сравнительный анализ распределения дозы у больного И. при планировании и моделировании облучения с использованием стандартных* отступов от CTV

Дозиметрический план	Распределение дозы в мишени (CTV)		Радиационная нагрузка на прямую кишку		
	$V_{100\%}$ (%)	$D_{90\%}$ (%)	$D_{0,1(см3)}$ (Гр)	$D_{2(см3)}$ (Гр)	$V_{80\%}$ (см^3)
Стандартный дозиметрический план	98,2	100,8	37,1	34,8	5,8
Моделирование с учетом средних показателей смещения мишени	98,4	100,9	37,8	36,2	7,6
Моделирование с учетом реального смещения мишени	100,0	101,2	36,7	34,8	7,3

* стандартные отступы от CTV: задний – 3 мм, передний – 5мм, боковые -5 мм, вертикальные – 5мм

Таблица 2. Сравнительный анализ распределения дозы у больного И. при планировании и моделировании облучения с использованием «минимальных»* отступов от CTV

Дозиметрический план	Распределение дозы в мишени (CTV)		Радиационная нагрузка на прямую кишку		
	$V_{100\%}$ (%)	$D_{90\%}$ (%)	$D_{0,1(см3)}$ (Гр)	$D_{2(см3)}$ (Гр)	$V_{80\%}$ (см^3)
Дозиметрический план с «минимальными» отступами	98,6	101,1	36,6	33,4	4,8
Моделирование облучения с учетом средних показателей смещения мишени	100,0	101,1	37,5	35,2	6,3
Моделирование облучения с учетом реального смещения мишени	99,6	101,2	36,4	34,0	6,2

* минимальные отступы от CTV: задний – 1 мм, передний – 3мм, боковые -3 мм, вертикальные – 3мм

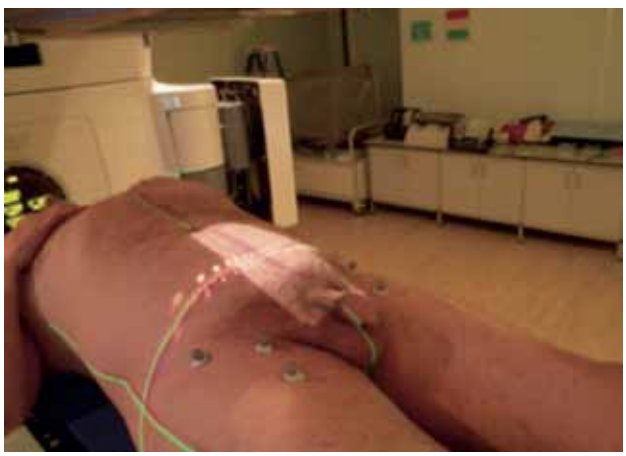


Рис. 1. Светоотражающие маркеры, предназначенные для контроля за смещением пациента на лечебном столе

Рис. 2. Величина смещения предстательной железы (маркеров) за время сеанса стереотаксической лучевой терапии для каждой анализируемой фракции. Вертикальная ось – смещение в миллиметрах, горизонтальная ось – количество наблюдений. Синий цвет – смещения в переднезаднем направлении, красный цвет – смещения в продольном направлении, зеленый цвет – смещения в латеральном направлении

предстательной железы за сеанс стереотаксической лучевой терапии выполнялось моделирование указанных изменений в условиях облучения на трехмерной планирующей системе «Eclipse» («Varian», США). Для этого использовался стандартный радиационный план, сформированный для проведения стереотаксической лучевой терапии конкретного пациента. Дополнительно, составлялись планы стереотаксической лучевой терапии рака предстательной железы того же пациента, но с использованием различных вариантов формирования PTV – с величиной отступа от CTV на 2, 3, 5 мм в продольном и боковом направлениях и 1, 2 и 3 мм – в вертикальном направлении. На следующем этапе, не меняя заданных условий стереотаксической лучевой терапии, в трехмерной планирующей системе моделировалось смещение предстательной железы в продольном, боковом и переднезаднем направлениях. Величина смещения соответствовала рассчитанным средним показателям смещения предстательной железы за сеанс облучения.

На завершающем этапе рассчитывались следующие основные показатели, характеризующие особенности распределения дозы при выполнении СТЛТ: V100%, D90%, D средняя — для предстательной железы; V100%, V90%, V 80%, V50% D средняя — для прямой кишки; V100%, D5%, D средняя — для мочевого пузыря.

Кроме того, у 6 из 31 пациентов, вошедших в исследование, величина смещения предстательной железы во время проведения хотя бы одного из 5 сеансов облучения превышала 3 мм. У этих больных мы провели моделирование реального смещения предстательной железы во время каждого сеанса облучения. Это позволило определить отличия между рассчитанными дозиметрическими показателями и величиной суммарной радиационной нагрузки с учетом смещения предстательной железы во время каждого сеанса облучения. Дополнительно, в этой группе рассчитывались прогнозируемые величины отклонения дозиметрических показателей при использовании лечебных планов с различной величиной отступа от клинического объема облучения.

Результаты

У 31 больного РПЖ, вошедшего в исследование, выполнено 155 сеансов стереотаксической лучевой терапии. Средняя продолжительность

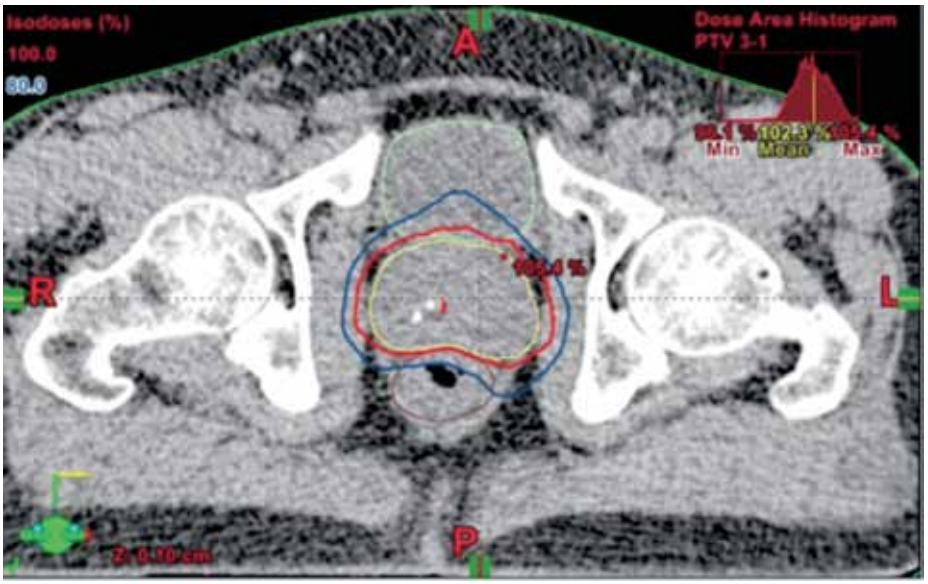


Рис. 3а. Суммарное распределение дозы, полученное у больного И., после моделирования реальных смещений предстательной железы в течение каждой фракции стереотаксической лучевой терапии. План стереотаксической лучевой терапии рассчитан для облучения предстательной железы в режиме 5 фракций по 7,25Гр с «минимальным» отступом от CTV: в заднем направлении – 1 мм, в переднем, боковых и продольных направлениях – 3мм. Желтый цвет – контур предстательной железы (CTV), красный цвет – 100% изодоза, синий цвет – 80% изодоза

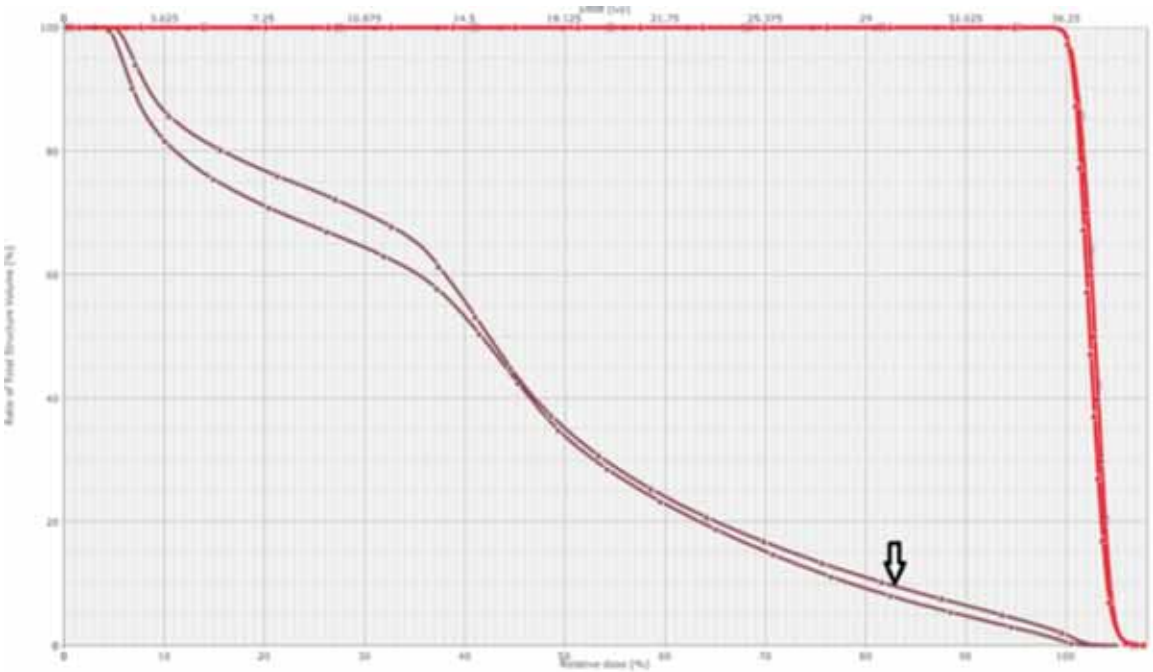


Рис. 3б. Сравнительные данные о распределении дозы при проведении стереотаксической лучевой терапии с «минимальными» (1мм, 3мм, 3мм, 3мм) и стандартными (3мм, 5мм, 5мм, 5мм) отступами от предстательной железы (CTV). Красным цветом представлены гистограммы для предстательной железы, коричневым цветом представлены гистограммы для прямой кишки, стрелкой указанна гистограмма, полученная при планировании облучения со стандартным отступом

сеанса облучения составила 7,3 мин, среднее время, затрачиваемое на проведение одного сеанса стереотаксической лучевой терапии с учетом укладки, позиционирования и проверки топографии мишени, достигает 17,1 мин. Данные о смещении предстательной железы за время проведения сеанса СТЛТ показаны на рис. 2. Проведенный анализ показал, что за время выполнения сеанса стереотаксической лучевой терапии смещение предстательной железы в продольном направлении, в среднем, составляет 0,8+/-1,2 мм. При этом, в 13 случаях (8,3%) величина смещения в продольном направлении превышала 2 мм при максимальном значении смещения 5 мм. В латеральном направлении среднее значение смещения предстательной железы составило 0.9+/-1,0 мм и только в 8 случаях (5,2%) оно превышало 2 мм.

Наиболее важное клиническое значение имеет смещение предстательной железы в передне-

заднем (вертикальном) направлении, так как оно значительно влияет на величину поглощенной дозы в периферической зоне предстательной железы и определяет величину радиационной нагрузки на переднюю стенку прямой кишки. Анализ показателей смещения предстательной железы во время проведения 155 фракций стереотаксической лучевой терапии показал, что средняя величина смещения мишени в переднезаднем направлении составляет 1.3+/-1,3мм. Вместе с тем, в трех случаях величина смещения предстательной железы в переднезаднем направлении достигала 5 мм, 5 мм и 6 мм. При этом, за время проведения сеанса стереотаксической лучевой терапии значительное смещение предстательной железы (превышающее 2 мм) в переднезаднем направлении отмечалось при проведении 16 (10%) сеансов облучения.

В соответствии с современными рекомендациями [3, 8] при формировании PTV для стереотаксического облучения предстательной железы используют следующие стандартные отступы: 3мм в вертикальном и 5мм — во всех остальных направлениях. Результаты моделирования распределения поглощенной дозы с учетом средних величин смещения предстательной железы за время проведения сеансов стереотаксической лучевой терапии указывают на отсутствие существенных изменений качества облучения мишени при использовании стандартных отступов от CTV (табл. 1). Величина поглощенной дозы в предстательной железе составляет: V100 (CTV) – 98%, D90%-101%.

При использовании более щадящего сценария при формировании PTV, когда переднезадний (вертикальный) отступ в сторону прямой кишки составляет 1 мм, а отступы в остальных направлениях – 3мм, усредненное смещение предстательной железы не приводит к снижению качества облучения мишени (CTV): V100 (CTV) – 98%, D90 (CTV) – 101% (табл. 2). В то же время, следует отметить, что использование этой модели формирования PTV позволяет избежать избыточного облучения передней стенки прямой кишки — при сравнении с результатами, полученными при стандартной методике [4, 8], величины D2cc, D0.1cc, V80% для прямой кишки снижаются с 36,9Гр до 35,2Гр, 37,9Гр до 37,6Гр и с 7,6см³ до 6,4см³, соответственно. Особенное внимание обращает на себя значительное уменьшение (на 16%) объема прямой кишки, попадающей в 80% изодозу.

На завершающем этапе исследования мы протестировали модель с отступами 1 мм, 3 мм, 3 мм, 3 мм на примере облучения пациента И, у которого зафиксировано выраженное смещения предстательной железы в переднезаднем направлении во время осуществления второй и четвертой фракций стереотаксической лучевой терапии (рис. 3а). Выполненный анализ показал, что при моделировании реальных смещений предстательной железы за время проведения каждого сеанса стереотаксической лучевой терапии суммарные дозиметрические показатели составили: для предстательной железы (CTV) -V100– 99%, D90– 101%; для прямой кишки — D2cc – 32Гр, D0.1cc – 35Гр, V80% — 4,3 см³. Таким образом, даже в этом случае, применение «щадящей» модели формирования PTV не приводило к выраженному снижению поглощенной дозы в предстательной железе и позволяло избежать существенного увеличения радиационной нагрузки на прямую кишку (рис. 3б).

Обсуждение

Стереотаксическая лучевая терапия является одним из наиболее динамично развивающихся методов лучевого лечения РПЖ. Предварительные результаты указывают на высокую эффективность СТЛТ больных из группы низкого риска – пятилетние показатели выживаемости без признаков биохимического рецидива заболевания достигают 90%–96% [3]. Дополнительными преимуществами СТЛТ является неинвазивность, короткие сроки лечения, возможность проведения терапии в амбулаторном режиме. Вместе с тем, как показывает анализ литературы, достижение надежного локального контроля у больных РПЖ требует подведения к опухоли высокой туморицидной дозы, которая составляет 90Гр-100Гр и более [15]. Коме того, анализ результатов высокодозной брахитерапии больных РПЖ указывает на прогрессивное увеличение показателей локального контроля при увеличении биологически эффективной дозы в границах от 120-130Гр до 170-190Гр [11]. Вместе с тем, следует помнить, что повышение суммарных очаговых доз, подводимых на предстательную железу, ведет к существенному повышению радиационной нагрузки на окружающие нормальные ткани, что, в свою очередь, может привести к выраженным нежелательным последствиям лечения. К примеру, Kim и соавт. [10] в проспективном исследовании изучали возможность эскалации суммарной очаговой дозы у больных РПЖ. Для достижения этой цели они увеличили разовую дозу до 10Гр, а суммарную дозу – до 40Гр за курс стереотаксической лучевой терапии. С целью снижения подвижности предстательной железы авторы использовали эндоректальный баллон, который «прижимал» предстательную железу к лонной кости, но одновременно нивелировал расстояние между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки. Сочетание этих двух факторов привело

к значительному увеличению радиационной нагрузки на прямую кишку, что послужило причиной увеличения частоты и выраженности нежелательных последствий лечения – у 5 из 47 (10.6%) человек, вошедших в исследование, в связи с тяжелым повреждением прямой кишки были наложены колостомы.

Таким образом, одним из наиболее важных условий эффективного и безопасного облучения больных РПЖ является использование высоких (эквивалентных суммарной очаговой дозе 100Гр и более в режиме «классического» фракционирования) туморoцидных доз при одновременном существенном снижении радиационной нагрузки на окружающие нормальные ткани. Залогом успешного решения этой задачи является прецизионность позиционирования мишени, обеспечение ее неподвижности во время подготовки к облучению и при проведении лучевой терапии, высокая точность подведения дозы. Современные технологии радиохирургии и стереотаксической лучевой терапии успешно, с субмиллиметровой точностью, решают задачу позиционирования мишени и ее облучения. При этом одним из основных механизмов возникновения «погрешностей» при стереотаксической лучевой терапии РПЖ является ее смещение во время сеанса облучения, что может быть вызвано нестабильностью положения пациента на столе ускорителя и/или физиологическим смещением предстательной железы во время дыхания, перистальтики кишечника, изменении объема и формы мочевого пузыря. Принимая во внимание возможность изменения топографии предстательной железы во время сеанса облучения, при дозиметрической подготовке к стереотаксической лучевой терапии формируется PTV со стандартными отступами от границ предстательной железы в 3 мм, 5 мм, 5 мм и 5 мм. Как показывают наши расчеты, при использовании указанных отступов у всех больных достигается надежное облучение мишени (V100 — 98%-100% и D90 – 100%-101%). Однако, эта задача решается ценой ощутимой лучевой нагрузки на прямую кишку.

Опыт высокодозной брахитерапии РПЖ свидетельствует о том, что указанная лучевая нагрузка на прямую кишку в некоторых случаях может рассматриваться как избыточная [2, 5, 9].

Увеличение расстояние от заднего края предстательной железы до прямой кишки и/или уменьшения заднего отступа от прямой кишки при формировании PTV могут обеспечить клинически значимое уменьшение радиационной нагрузки на прямую кишку. Первая задача успешно решается с помощью современных инвазивных технологий, которые предполагают установку различных «спейсеров» (биодеградирующие баллоны, гели и т.д.) между прямой кишкой и простатой [1, 6]. Представленные нами данные указывают и на возможность использования второго пути. Как уже указывалось выше, средняя величина смещения предстательной железы в сторону прямой кишки составляет 1.3мм. Если согласиться с предположением Skarsgard и соавт. [11] о том, что внутрифракционное смещение предстательной железы представляет собой рандомизированный процесс, то согласно формулам Stroom [13] и van Herk [14] для коррекции изменения положения предстательной железы во время сеанса стереотаксической лучевой терапии при формировании PTV достаточно 1 мм отступа в направлении к прямой кишке. Литературные данные указывают на сопоставимые показатели интрафракционного смещения предстательной железы, которые составили 0.4–1.55 мм в переднезаднем, 0.5–1.55 мм — в продольном, 0.1–0.87 мм – в латеральном направлении [12, 16]. При этом рекомендуемые отступы при формировании PTV составляют 2–4 мм в переднезаднем и 2–5 мм в остальных направлениях.

Проведенное нами моделирование распределения дозы с учетом рассчитанных средних сдвигов мишени подтверждает, что при планировании стереотаксической лучевой терапии с отступами от CTV, которые составили 1 мм, 3 мм, 3 мм, 3 мм и 3 мм (в заднем, переднем, боковом, верхнем и нижнем направлениях) наблюдается адекватное облучение мишени (V100 (CTV) – 100%, D90 (CTV) – 101%) при допустимой лучевой нагрузке на прямую кишку. Более того, моделирование всего курса стереотаксической лучевой терапии у пациента с выраженными (3мм в переднем и 4 мм в заднем направлениях) сдвигами предстательной железы за две из пяти фракций облучения показало удовлетворительное распределение суммарной дозы даже в том случае, если отступ в сторону прямой кишки был равен 1 мм.

Вместе с тем, при интерпретации представленных данных следует учитывать ряд ограничений. Во-первых, при изучении смещения предстательной железы нами не учитывались ротационные сдвиги, а также, не принималась во внимание возможность существенного изменения объема предстательной железы во время облучения. Несмотря на мнение об отсутствии существенного влияния ротационных сдвигов и изменения объема предстательной железы за время проведения стереотаксической лучевой терапии на распределение дозы в предстательной железе [16] учет этих факторов может повлиять на величину отступов при формировании планируемого объема облучения. К примеру, по данным Gunnlaugsson [7] при проведении стереотаксической лучевой терапии объем предста-

тельной железы может увеличиться на 9-14%, а переднезадний размер – на 2-3мм.

Таким образом, выполненный анализ показал, что при проведении стереотаксической лучевой терапии у больных РПЖ смещения предстательной железы по всем направлениям, в среднем, не превышают 1,3мм, что позволяет при планировании этого вида лучевой терапии говорить о возможности уменьшения стандартных [4, 8] отступов при формировании PTV.

ЛИТЕРАТУРА

1. Канаев С.В., Новиков С.Н., Ильин Н.Д. и др. Опыт использования биодеградирующих спейсеров при проведении стереотаксической лучевой терапии у больных раком предстательной железы // Сборник тезисов II Всероссийского съезда по радиохирургии и стереотаксической радиотерапии. 3-4 июня, СПб. – Инфра-М, Москва. – 2016. – С. 41-42.
2. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В. и др. Высокодозная брахитерапия в лечении больных раком предстательной железы / Учебное пособие, Санкт-Петербург. – СПб:Издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2016. – 40 с.
3. Alongi F., Fiorentino A., De Bari B. SBRT and extreme hypofractionation: A new era in prostate cancer treatments? // Rep Pract Oncol Radiother. – 2015 – Vol. 20 – P. 411-416.
4. D'Ambrosio D.J., Pollack A., Harris E.E. et al. Assessment of external beam radiation technology for dose escalation and normal tissue protection in the treatment of prostate cancer // Int. J Radiat Oncol Biol Phys. – 2008. – Vol. 70. – P. 671–677.
5. Demanes D.J., Ghilezan M.I. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer // Brachytherapy. – 2014. – Vol. 13 – P. 529-541.
6. Gez E., Cytron S., Ben Yosef R. et al. Application of an interstitial and biodegradable balloon system for prostate-rectum separation during prostate cancer radiotherapy: a prospective multi-center study // Radiat Oncol. – 2013. – Vol. 8. – P. 96.
7. Gunnlaugsson A., Kjellén E., Hagberg O., Thellenberg-Karlsson C., Widmark A., Nilsson P. Change in prostate volume during extreme hypo-fractionation analysed with MRI // Radiat Oncol. – 2014. – Vol. 9. – P. 22.
8. Fuller D.B. Prostate stereotactic body radiotherapy – methods, rationale, outcomes, and future directions // Chapter in Stereotactic body therapy. A practical guide. A Gaya, Mahadeva A. Sprinfler-Verlag, London – 2015. – P. 195-224.
9. Hoskin P.J., Colombo A., Henry A. et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: An update // Radiother. Oncol. – 2013. – Vol. 107. – P. 325-332.
10. Kim D.V.N., Straka C., L. Cho C., Timmerman R.D. Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer: review of experience of a multicenter phase I/II dose-escalation study // Front Oncol. – 2014. – Vol. 26. — №4. – P. 319.
11. Martinez A.A., Gonzalez J., Ye H., Ghilezan M., Shetty S., Kernen K., Gustafson G., Krauss D., Vicini F., Kestin L. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2011. – Vol. 79(2). – P. 363-370.
12. Skarsgard D., Cadman P., El-Gayed A., Pearcey R., Tai P., Pervez N., Wu J. Planning target volume margins for prostate radiotherapy using daily electronic portal imaging and implanted fiducial markers // Radiat Oncol. – 2010. – Vol. 5. – P. 52.
13. Stroom J.C., de Boer H.C., Huizenga H., Visser A.G. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1999. – Vol. 43(4). – P. 905-919.
14. van Herk M., Remeijer P., Rasch C., Lebesque J.V. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2000. – Vol. 47(4). – P. 1121-1135.
15. Viani G.A., Stefano E.J., Afonso S.L. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cance r treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2009. – Vol. 74(5). – P. 1405-1418.
16. Xie Y., Djajaputra D., King C.R. et al. Intrafractional motion of the prostate during hypofractionated radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2008. – Vol. 72(1). – P. 236-246.

Поступила в редакцию 16.01.2017 г.

S.V. Kanaev, S.N. Novikov, Yu.S. Melnik, N.D. Iliin, A.A. Filippov, R.V. Novikov

Intrafractional prostate shifts during stereotactic radiation therapy

N.N. Petrov Research Institute of Oncology
St. Petersburg

In this study we analyzed prostate intrafraction motion during the course of stereotactic radiotherapy (STRT). STRT (5 fraction of 7.25Gy) was performed in 31 primary patients with prostate cancer. At least 3 gold fiducial markers were implanted in prostate of every patient 3-5 days before simulation. Prostate position on treatment table was verified with cone beam CT just before and immediately after the end of each radiotherapy session. This data help to determine prostate displacement in cranio-caudal, anterior-posterior and lateral axes. Average values of intra-fractional prostate displacement were as follows: 0,8+/-1,2mm — in cranio-caudal, 0.9+/-1,0mm – in lateral and 1.3+/-1,3mm — in anterior-posterior directions. In 5%-8,3% cases prostate displacement in cranio-caudal and lateral directions exceeded 2mm with maximal value of 5mm. In accordance with obtained average shifts we recommend following PTV margins: 1mm — in anterior-posterior and 3mm — in all other directions. In this case average intrafractional prostate shifts would not compromise dose delivery to prostate (V100 – 98%, D90 – 101%) and in comparison with standard (3mm, 5mm, 5mm, 5mm) margins would permit 16% reduction of rectum volume incorporated in 80% isodose. We propose that small average intrafractional displacement of prostate permits the use of narrower PTV margins without compromising coverage of the target and significant reduction of rectum volume covered by 80% isodose.

Key words: prostate cancer, stereotactic radiotherapy, planning

©Коллектив авторов, 2017
УДК 616.33-006.616-089

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

М.В. Гринкевич[1,2], В.Н. Клименко[1,2], А.М. Щербаков[1,3], О.Б. Ткаченко[1]

Оценка результатов эндоскопической резекции слизистой оболочки путем диссекции в подслизистом слое в лечении раннего рака желудка

[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ,
[2]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова,
[3]ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Целью исследования явилась оценка эффективности результатов эндоскопической резекции слизистой оболочки путем диссекции в подслизистом слое в лечении раннего рака желудка. В исследование включено 78 больных ранним дифференцированным раком желудка T1aN0M0 (65) и T1bN0M0 (13), которым в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова произведена эндоскопическая резекция слизистой путем диссекции в подслизистом слое. По результатам проведенного исследования можно утверждать, что эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое при раннем раке желудка является высокоэффективным (98,7%) и относительно безопасным методом органосохраняющего радикального лечения с высоким качеством жизни в отдаленном периоде, что позволяет ее рекомендовать в качестве варианта выбора при данной патологии.

Ключевые слова: ранний рак желудка, диссекция в подслизистом слое

Введение

По данным за 2012 год в России зарегистрировано 37369 новых больных раком желудка, и данная онкологическая патология занимает 5-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин и 6-е у женщин [3], в связи с чем представленная проблема является весьма актуальной. У 60% пациентов рак желудка диагностируется в I–III стадиях, при этом на ранние формы приходится от 5 до 10% [1, 9].

До недавнего времени золотым стандартом для лечения рака желудка, в том числе и раннего, являлось проведение радикальных резекций и гастрэктомий с Д2 — лимфодиссекцией [6]. Однако, столь радикальный подход, идеально обоснованный с онкологической точки зрения, часто чреват послеоперационными осложнениями и летальными исходами, а также низким качеством жизни пациентов в отдаленном периоде [7]. Согласно данным литературы, постгастрорезекционные патологические состояния отмечаются более чем у 50% больных, оперированных радикально по поводу рака желудка в объеме частичного или полного удаления органа [2]. Бурное развитие эндоскопической техники привело к увеличению количества выявленных ранних форм рака желудка и, тем самым, дало начало развитию малоинвазивному эндоскопическому лечению, современные концепции которого предусматривают переход к органосохраняющим операциям [8]. В конце 1990-х годов для лечения ранних форм рака желудка (T1aN0M0), размерами не более 20 мм был разработан метод эндоскопической резекции слизистой оболочки путем диссекции в подслизистом слое — ЭДПС (endoscopic submucosal dissection-ESD). На основании проведённого обзора литературы по данной тематике, можно заключить, что по мнению большинства авторов, одним из эффективных современных методов радикального лечения раннего рака желудка, являются эндоскопическая диссекция в подслизистом слое. Вместе с тем данная методика новая и представлена в большей части зарубежными публикациями, в связи с чем имеется необходимость в накоплении и анализе результатов собственного опыта в данном направлении, что способствовало проведению настоящего исследования.

Цель исследования

Оценка эффективности эндоскопической резекции слизистой оболочки путем диссекции в подслизистом слое в лечении раннего рака желудка.

Материалы и методы

В исследование включено 78 больных в возрасте от 40 до 79 лет, среди них 48 мужчин и 30 женщин, которым в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2012 по 2016 год выполнялась эндоскопическая диссекция в подслизистом слое по поводу раннего рака желудка T1aN0M0 (65) и T1bN0M0 (13). Всем пациентам в предоперационном периоде выполнялась эзофагогастродуоденоскопия с осмотром в узкоспектральном режиме, эндоскопическая ультрасонография, щипцевая биопсия с последующей мор-

фологической верификацией, компьютерная томография органов брюшной полости и грудной клетки, комплексное клинико-инструментальное обследование. На основании проведенного обследования всем пациентам установлен диагноз раннего рака желудка T1N0M0. У 11 пациентов опухоль локализовалась в кардиальном отделе желудка, у 38 в теле и у 29-антральном. По морфологическому строению все опухоли относились к железистому раку и были дифференцированного типа, среди них: высокодифференцированных- 54, умереннодифференцированных – 19, низкодифференцированных – 5. Размеры опухолей составляли: до 2,0 см – 52, от 2 до 3 см – 10, от 3 до 4 см – 4, от 4 до 5 см – 5, от 5 до 6 см – 1, от 6 до 7см у 6 больных. Все операции проводились под эндотрахеальным наркозом с использованием видеосистемы Olympus EVIS EXERA III (Olympus, Япония), гастроскопа Olympus GIF-H180J и электрохирургического блока ERBE VIO 200 D (ERBE, Германия). Во время операции последовательно определяли границы опухоли при осмотре в узком спектре (NBI), выполняли циркулярную электрокоагуляционную маркировку краев резекции на расстоянии не менее 3 мм от образования. С целью отделения новообразования слизистой оболочки или подслизистого слоя от мышечной оболочки выполнялась инъекция растворов 0,9% NaCl, Волювена или ГиперХАЕС окрашенного индигокармином. Затем проводилось моноблочное удаление слизистой оболочки с опухолью методом эндоскопической диссекции в подслизистом слое и визуально оценивали ложе, операционную поверхность на предмет кровотечения, перфорации и радикальности операции, с последующим извлечением макропрепарата. Длительность операций составила 100 ± 30 минут. В послеоперационном периоде в течении первого года контрольные эзофагогастродуоденоскопии выполнялись через 1 месяц с момента операции, а затем каждые 3 месяца, компьютерная томография органов брюшной полости выполнялась каждые 6 мес. В последующее время эзофагогастродуоденоскопия и компьютерная томография проводились с интервалом в полгода.

Результаты

В результате произведенных операций у 77 больных основной группы опухоль была удалена единым блоком, а у 1- фрагментарно. Причиной фрагментарной диссекции явились рубцы от ранее произведенных биопсий (5-6 мес.) в месте операции. По результатам заключительных морфологических исследований у 77 больных вышеуказанной группы, диссекция оказалась радикальной, у одного пациента в крае резекции оказалась опухоль и ему была произведена лапароскопическая проксимальная резекция желудка с лимфодиссекцией Д2. Интраоперационные осложнения отмечены у 7(8,9%) больных в виде перфораций размерами от 1 до 5мм, последние были устранены эндоскопически путем клипирования. В раннем послеоперационном периоде кровотечение из раны оперативного вмешательства отмечалось у 2(2,5%) пациентов. В обоих случаях кровотечения устранены методом эндоскопического гемостаза. Поздние послеоперационные осложнения в виде рубцовой деформации антрального отдела с субкомпенсированным стенозированием, отмечались у 2(2,5%) пациентов, диссекция которым производилась в области пилорического канала. Данные последствия были устранены выполнением баллонной дилатации. Ранний восстановительный период в среднем составил 24 часа, на 3-4 сутки после операции пациенты выписывались из стационара. За период наблюдения (6–48 мес.) местный рецидив или прогрессирование основного заболевания в объеме как регионарного, так и отдаленного метастазирования у пациентов не отмечено. Эффективность применения эндоскопической диссекции в подслизистом слое в лечении раннего рака желудка в нашем исследовании составила 98,7%.

Обсуждение

При планировании эндоскопического лечения всем больным показано комплексное эндоскопическое обследование с использованием современных методик (эндоскопия высокого разрешения, NBI, хромэндоскопия, эндосонография) для оценки глубины инвазии и определения истинных границ поражения, включая очаги тяжелой дисплазии, а также выполнение биопсии и морфологическое установление диагноза. Выделяют стандартные и расширенные показания для эндоскопического удаления раннего рака желудка. К стандартным показаниям для эндоскопического лечения раннего рака желудка относятся: внутрислизистая инвазия; дифференцированная аденокарцинома; размер опухоли менее 2,0 см; отсутствие эндоскопических признаков изъязвлений и рубцовых изменений [13]. В последние годы на основании оперативных данных были предложены расширенные критерии для эндоскопического лечения раннего рака желудка. После анализа результатов 5265 пациентов, которым была выполнена гастрэктомия с лимфодиссекцией, Gotoda et al. (2000 г.) и (2007 г.) предложили более объемные критерии опухолей, которые могут удаляться эндоскопически единым блоком с отсутствием или минимальным риском метастазирования: внутрислизистые дифференцированные опухоли без лимфоваскулярного поражения, независимо от размеров; внутрислизистые дифференцированные опухоли без лимфоваскулярного поражения с изъязвлениями, размерами до 3,0 см; дифференцированные опухоли с инвазией в подслизистый слой (допустимое прорастание в подслизистый слой менее чем на 0,5 мм, что соответствует T1b1 или sm1) размерами до 3,0 см; недифференцированные внутрислизистые опухоли без изъязвления размерами до 2,0 см. К критериям радикальности удаления опухоли следует относить: расстояние от границы резекции до края опухоли,

наличие или отсутствие сосудистой инвазии (в венозные и лимфатические сосуды), а так же глубина проникновения в подслизистый слой. Оптимальное расстояние от границы резекции до края опухоли по мнению Е.Д. Федорова и соавт. (2014 г.) является расстояние не менее 3 мм, установленное с помощью прицельного осмотра — хромоскопии и увеличения. Вместе с тем, крупные исследования, проводимые в Японии, не наблюдали ни одного случая рецидива или неполного местного удаления у пациентов без опухолевых клеток по линии резекции, причем расстояние между краем опухоли и коагуляционным струпом было менее 1мм [14]. В нашем исследовании мы использовали как стандартные (55 больных), так и расширенные (23 больных) показания к проведению эндоскопического лечения больных ранним раком желудка. По результатам исследования у 77 из 78 больных, опухоль была удалена радикально, что подтвердили результаты морфологического исследования и наблюдений. Как указывалось выше, у одного больного с расширенными показаниями (опухоль 3 см), опухоль была удалена не радикально по причине рубцовых изменений слизистой, примыкающей к опухоли, не установленных на дооперационном этапе. По мнению О.А. Малиховой и соавт. (2009г) есть еще один очень важный показатель, от которого зависит эффективность метода эндоскопической резекции слизистой, это факт использования методики удаления патологического образования единым блоком или по частям. Если при эндоскопической резекции опухоль удаляется единым блоком, то показатели радикальной резекции составляют от 90 до 97%, если удаление проводилось фрагментарно, то показатели радикальности значительно снижаются и соответствуют при удалении двумя фрагментами–70%, тремя – 30%, а если резекция выполнялась четырьмя и более кусочками, то радикальная резекция была только в 23% случаях [5]. В нашем исследовании у 77 из 78 больных опухоль была удалена единым блоком. Относительно больного, где применялась фрагментарная резекция, как указывалось выше, в результате ранее произведенной расширенной биопсии образовался рубец, не позволивший единым блоком произвести диссекцию. В данном случае фрагментарная резекция обеспечила радикальность вмешательства, что подтвердили, в последующем отдаленные результаты. Применение эндоскопических методов лечения раннего рака желудка ограничено опасностью лимфогенного метастазирования, в случае которого необходима лапаротомная резекция с регионарной лимфаденэктомией. Так, тщательный анализ тысяч патоморфологических исследований показал, что поражение регионарных лимфатических узлов наблюдается у 2-3% пациентов с ранним раком желудка, ограниченным слизистой оболочкой, и в 15-20% случаев при его подслизистой инвазии [1, 7]. По результатам нашего исследования признаков регионарного метастазирования, как на дооперационном, так и в период послеоперационного наблюдения, отмечено не было, что подтверждает мнение О.А. Анурова и соавт. (2014 г.), Е.Д. Федорова и соавт. (2011 г.) по данному вопросу. С учетом изучения результатов регионарного метастазирования, можно заключить, что риск регионарного метастазирования у больных ранним раком желудка является минимальным, что обоснованно позволяет проведение эндоскопического внутрипросветного метода лечения в качестве радикального. По результатам проведенного исследования О.А. Бунцевой и соавт. (2014 г.), продолжительность резекции методом эндоскопической диссекции слизистой составила в среднем 91±42 минуты, что практически сопоставимо с результатами нашего исследования. Доказано, что к основным осложнениям эндоскопического внутрипросветного лечения раннего рака желудка относят кровотечение и перфорацию. По результатам исследований О.А. Бунцевой и соавт. (2014 г.) частота кровотечений при эндоскопических диссекциях в подслизистом слое – 15,6%, частота перфораций – 1,9%, тогда как по результатам нашего исследования эти показатели составляют 2,5% и 8,9% соответственно. Необходимо отметить, что подавляющая часть вышеуказанных осложнений пришлась на период освоения метода.

Выводы

С учетом результатов нашего исследования (78 больных) и анализа данных литературы, можно заключить, что показания к эндоскопической резекции слизистой оболочки путем диссекции в подслизистом слое при раннем раке желудка могут быть как стандартные, так и расширенные, а примененная методика является высокоэффективным (98,7%) методом органосохраняющего радикального лечения, и может быть полноценной альтернативой анатомических резекций и гастрэктомий. Методика относительно безопасна, снижает период социальной реабилитации пациентов, соответствует онкологическим принципам радикализма, не ухудшая при этом отдаленные результаты лечения. Учитывая отсутствие пострезекционных патологических состояний и высокое качество жизни в отдаленном периоде по сравнению с хирургическим лечением, представленная методика является методом выбора в лечении раннего рака желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анурова О.А., Бесова Н.С., Бяхов М.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком желудка // Москва. – 2014. – 26 с.
2. Бунцева О.А., Плахов Р.В., Галкова З.В. и др. Современные методы диагностики и лечения предраковых изменений и раннего рака желудка // Гастроэнтерология. – №1. – 2014. – С. 56-64.
3. Вашакмадзе Л.А., Хомяков В.М., Иванов А.В., Чайка А.В. Пострезекционные патологические состояния и функциональные результаты радикального хирургического лечения больных раком желудка. – М.; ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2014. – 36 с.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные заболевания в России в 2012 году. – М.;ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2014. – 250 с.
5. Малихова О.А., Кувшинов Ю.П., Стилиди И.С., Будурова М.Д. Эндоскопическая резекция слизистого и подслизистого слоев желудка как диагностический и лечебный метод в эндоскопии // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10. – № 1. – С. 8-11.
6. Симонов Н.Н., Мяукина Л.М., Филин А.В., Рыбалкин Ю.И. // Практическая онкология. – 2001. – №3 (7). – С. 25-30.
7. Федоров Е.Д., Плахов Р.В., Иванова Е.В. и др. Сравнительная оценка непосредственных результатов эндоскопической резекции слизистой оболочки и эндоскопической диссекции подслизистого слоя при удалении эпителиальных новообразований желудка и двенадцатиперстной кишки // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 37-40.
8. Черноусов Ф.А., Селиванова М.И. Радикальное хирургическое лечение раннего рака желудка // Хирургия им. Н.И. Пирогова. – 2004. – № 7. – С. 4-8.
9. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2013. – С. 289.
10. An J.Y., Baik Y.H., Choi M.G. et al. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: analysis of a single institutional experience // Ann Surg. – 2007. – Vol. 246. – P. 749–753.
11. Gotoda T., Sasako M., Ono H. et al. Evaluation of the necessity for gastrectomy with lymph node dissection for patients with submucosal invasive gastric cancer // British Journal Surgery. – 2001. – Vol. 8. – P. 444–449.
12. Gotoda T., Yanagisawa A., Sasako M. et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers // Gastric Cancer. – 2000. – Vol. 3. – P. 219–225.
13. Japanese Gastric Cancer Association. Gastric cancer treatment guideline / 2ne ed. Kyoto: Japanese Gastric Cancer Association. – 2004.
14. Ueno H., Mochezuki H., Hashiguchi U. et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127. – P. 385–394.

Поступила в редакцию 19.01.2017 г.

M.V. Grinkevich[1,2], V.N. Klimenko[1,2], A.M. Shcherbakov[1,3], O.B.Tkachenko[1]

Evaluation of results of endoscopic resection of mucosa by dissection in submucosa in treatment for early gastric cancer

[1]N.N. Petrov Research Institute of Oncology
[2]I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University
[3]I.I. Mechnikov North-West State Medical University St.-Petersburg

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of endoscopic resection of mucosa by dissection in submucosa in treatment for early gastric cancer. The study included 78 patients with early differentiated gastric cancer of stages T1aN0M0 (65) and T1bN0M0 (13) who underwent endoscopic resection of mucosa by dissection in the submucosal layer at the N.N. Petrov Research Institute of Oncology. According to results of our study endoscopic resection of mucosa by dissection in the submucosal layer in early gastric cancer is highly effective (98.7%) and is a relatively safe method of organ-preserving radical treatment with a high quality of life in the long-term period, which allows it to be recommended as an option of choice for this pathology.

Key words: early gastric cancer, dissection in the submucosal layer

©Коллектив авторов, 2017
УДК 618.11-006:575.113

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

Т.В. Городнова[1], А.П. Соколенко[1], Е.Ш. Кулигина[1], Х.Б. Котив[1], К.Д. Гусейнов[1], Е.А. Ульрих[1,2], Н.С. Матвеева[1], Ю.Н. Трифанов[1], И.Е. Мешкова[1], Е.А. Некрасова[1], А.А. Сидорук[1,2], Н.А. Микая[1], А.Ф. Урманчеева[1,2], И.В. Берлев[1,2], Е.Н. Имянитов[1,2]

Особенности рецидивирования распространенного BRCA-позитивного рака яичников

[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
[2]ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

В исследование вошли 160 больных распространенным раком яичников (РЯ), которым проведено комбинированное лечение с января 2000 по январь 2013 года в НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова.

По сравнению с больными без мутаций BRCA-позитивные больные характеризуются более длительным бесплатиновым интервалом (БПИ) (14 месяцев [95% ДИ 9,6–36,4 мес.] против 8 месяцев [95% ДИ 4,8–12,4 мес.]; p = 0,006). При этом наибольшая медиана БПИ установлена при применении схемы CAP – 33.5 месяца против 12 месяцев при использовании схемы TCbP. У половины пациенток с мутацией в гене BRCA1 (20/40 (50%)) выявлен изолированный рецидив в области малого таза против 35/120 (29,2 %) пациенток без мутаций (p = 0,00001). Прогрессия отдаленных очагов при первом рецидиве заболевания у пациенток с мутацией была достоверно ниже (15/40 (37,5%) против 84/120 (70%), p = 0,00001). Кроме того, 85% рецидивов у BRCA-позитивных больных являются платиночувствительными.

Только возраст пациенток распространенным РЯ является независимым прогностическим фактором БПИ с момента начала лечения (p = 0.00001).

Ключевые слова: рак яичников, гены BRCA1/2, рецидив заболевания, химиочувствительность

Смертность от РЯ занимает четвертое место среди причин смерти от общей онкологической патологии у женщин [5]. Каждая седьмая больная РЯ в России – это пациентка с наследственной мутацией в гене BRCA1 [2, 11].

Гены-супрессоры опухолевого роста BRCA1 и BRCA2 участвуют в регуляции пролиферации клеток и репарации молекулы ДНК посредством механизмов гомологичной рекомбинации [13, 14]. Клетки с нарушенной функцией генов BRCA1/2 не способны восстанавливать разрывы двойной цепи ДНК и демонстрируют высокую чувствительность к препаратам платины, точкой приложения которых и является молекула ДНК опухолевых клеток. Таким образом, «недостаточные» функциональные возможности систем репарации в клетках опухоли могут служить поводом для выделения группы пациентов с повышенной чувствительностью к определенной цитостатической терапии.

Многочисленные работы убедительно демонстрируют, что у BRCA-позитивных больных РЯ протекает более благоприятно, что связано с уникальной чувствительностью к химиотерапии (ХТ) [3, 4, 12]. Ранее, в клинике НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова в нескольких исследованиях доказана высокая эффективность ДНК-повреждающего препарата цисплатин у больных РЯ — носительниц мутаций в генах BRCA1/2 [1, 6].

Однако, несмотря на успешность первичного лечения, часть больных, преимущественно с диссеминированным процессом, рецидивируют в ближайшие годы.

Целью исследования стало изучение особенностей рецидивирования распространенного РЯ у больных — носительниц мутаций в гене BRCA1.

Материалы и методы

Для изучения характера рецидива при BRCA-позитивном РЯ в архиве НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова отобраны 652 истории больных распространенным РЯ, проходивших комбинированное лечение с января 2000 по январь 2013 года. Поскольку рецидивирование заболевания, как правило, происходит на протяжении первых 2-х лет после лечения, можно предположить, что в течение указанного срока было диагностировано большинство рецидивов. Из них полная клиническая информация об особенностях и дате рецидива, а также информация о молекулярном тестировании установлена у 166 больных (рис.1).

Все пациентки, вошедшие в исследование, тестированы на носительство мутаций BRCA1 5382ins C, BRCA1 4153del A, BRCA1 185del AG, BRCA2 6174del T методом

аллель-специфической ПЦР, и только 35% из них тестированы по NBS1 657del5, CHEK2 1100delC, BLM Q548X (рис. 1). Шесть пациенток, позитивных по указанным мутациям, исключены из исследования. В соответствии с BRCA-статусом сформированы две группы – группа больных распространенным РЯ носителей мутаций в гене BRCA1 и группа больных распространенным РЯ без мутации в гене BRCA1. В сформированных группах изучали особенности локализации первого рецидива заболевания, а также БПИ, который вычисляли как период времени с момента окончания первой линии терапии до регистрации рецидива [10].

Дату рецидива определяли по первому признаку прогрессирования заболевания на основании данных УЗИ, КТ и МРТ, оцениваемых по шкале RECIST, или по повышению уровня маркера CA-125 после завершения первой линии терапии в соответствии с критериями, описанными [4]. Корреляции между категориальными показателями устанавливали путем использования критерия $\chi 2$. Регрессионный анализ Кокса использовали для оценки зависимости продолжительности БПИ от различных клинико-патологических факторов.

Следует отметить, что термин рецидив заболевания, используемый в этой работе, условный, так как при распространенном РЯ речь идет не о рецидиве, а о прогрессировании, дальнейшем клиническом проявлении роста метастазов, преимущественно имплантационных, не удаленных при первичном лечении или возникших вновь в зоне операции. Поэтому, при анализе архивного материала в исследование вошли только те пациенты, у которых в ходе комбинированного лечения была выполнена полная циторедуктивная операция. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Результаты исследования и обсуждение

У пациенток с распространенным РЯ с мутацией в гене BRCA1 определено преобладание случаев метастатического поражения паренхиматозных органов (паренхима печени, селезенка, легкие) и забрюшинных лимфоузлов до начала лечения в сравнении с больными распространенным РЯ без мутаций [(14/40 (35%) против 10/120 (8,3%), p=0,00001)]. Это может говорить о преобладании гематогенного и лимфогенного пути метастазирования у носителей мутаций (табл. 2).

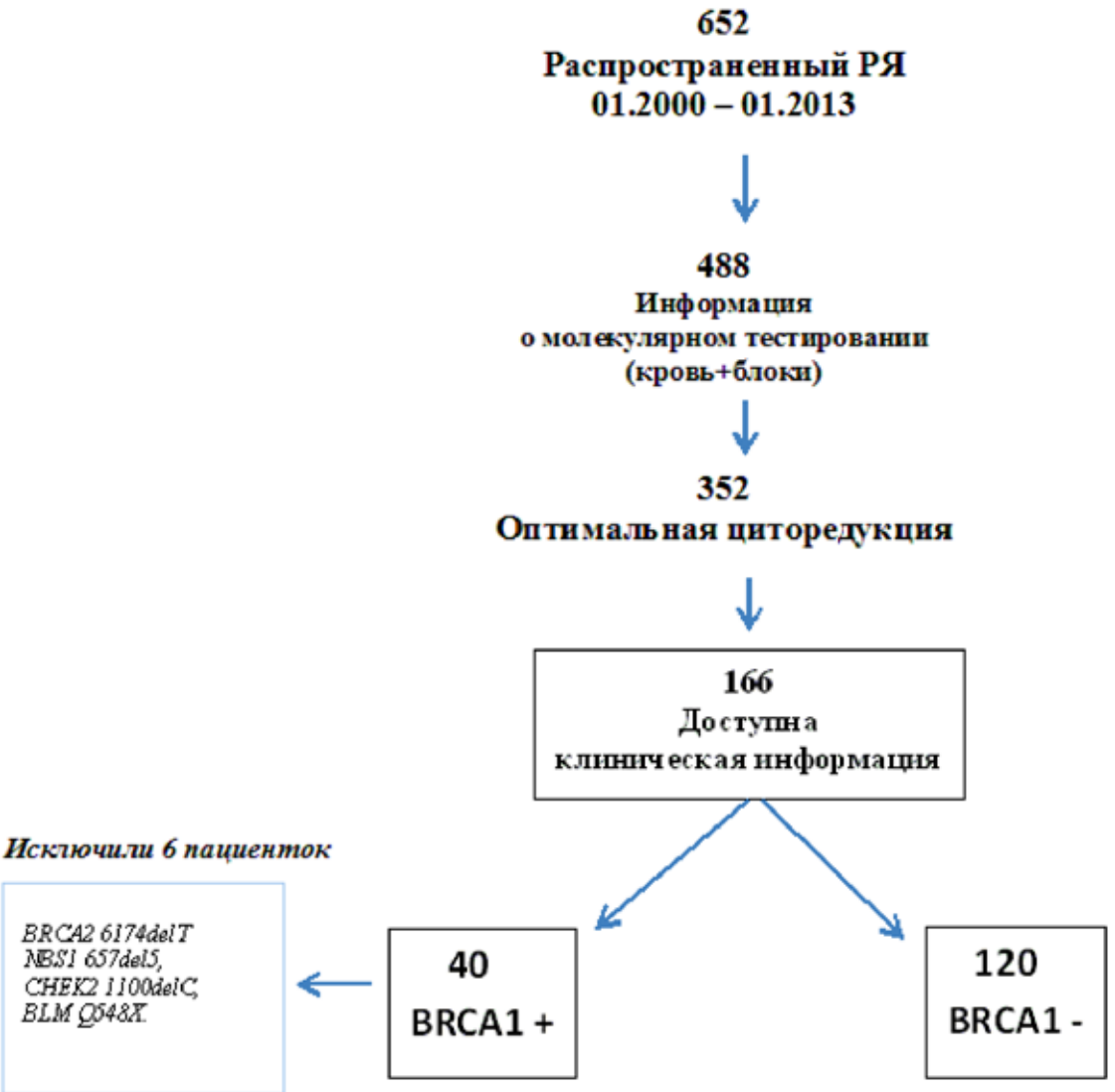


Рис. 1. Дизайн ретроспективного исследования

Таблица 1. Клиническая характеристика больных распространенным РЯ

Клинические характеристики	Пациентки с мутацией в гене BRCA1 (n=40)	Пациентки без мутаций в гене BRCA1 (n=120)	P (c2)
Возраст Медиана (годы)	50	56	0.009
Клиническая стадия (FIGO)			0.025
II B,C	2 (5%)	20 (17%)	
III A,B	-	12 (10%)	
III C	27 (67,5%)	68 (56%)	
IV	11 (27,5%)	20 (17%)	
Гистологический тип			0.045
Серозный рак	36 (90%)	90 (75%)	
Несерозный рак (эндометриоидная, светлоклеточная, смешанные опухоли)	4 (10%)	30 (25%)	
Дифференцировка опухоли			0.009
G1	-	1 (1%)	
G2	4 (10%)	16 (13%)	
G3	34 (85%)	69 (58%)	
Нет данных	2 (5%)	34 (28%)	
Неоадъювантная химиотерапия	20 (50%)	48 (40%)	0.267
Первичная циторедукция	20 (50%)	72 (60%)	
Схемы неоадъювантной химиотерапии			0.016
Циклофосфан+цисплатин (CP)	12(60%)	35 (73%)	
Паклитаксел+карбоплатин (TCbP)	2 (10%)	7 (15%)	
Циклофасфан+доксорубицин+цисплатин (CAP)	2 (10%)	6 (12%)	
Цисплатин	4 (20%)	0 (0%)	
Схемы послеоперационной химиотерапии			0.003
CP	7 (35%)	48 (66%)	
TCbP	5 (25%)	14 (20%)	
CAP	6 (30%)	7 (10%)	
Цисплатин	2 (10%)	0 (0%)	
Другие	0 (0%)	3 (4%)	

По данным анализа анатомической локализации рецидивов заболевания, у половины пациенток с мутацией в гене BRCA1 (20/40 (50%)) выявлен изолированный рецидив в области малого таза против 35/120 (29,2%) пациенток без мутаций (p=0,00001). При этом, прогрессия отдаленных очагов при первом рецидиве заболевания у пациенток с мутаций была достоверно ниже (15/40 (37,5%) против 84/120 (70%), p=0,00001), что говорит о высокой химиочувствительности больных BRCA-позитивным РЯ (табл. 3).

У пациенток с BRCA1 мутацией из 40 рецидивов только 15 (37,5%) были представлены метастазами в зонах за пределами лечебного хирургического воздействия (системный рецидив заболевания), тогда как в группе больных без мутаций процент системного рецидива был достоверно выше 71/120 (59,2%). Полученные данные могут говорить о том, что в группе пациенток без мутаций проведенная терапия обеспечила местный контроль над заболеванием, но не действовала на отдаленные метастазы (табл. 4).

В клинической практике выбор терапии рецидивов РЯ основан на длительности безрецидивного периода [7, 9]. При анализе временного интервала возникновения рецидива заболевания наибольшее число больных, у которых рецидив возник в сроки менее 6 месяцев, было в группе пациенток без мутаций 45/120 (37,5%) против 6/40 (15%) (p=0,025) в группе с мутацией в гене BRCA1 (табл. 5). Таким образом, 85% рецидивов у BRCA-позитивных больных являются платиночувствительными.

Анализ медианы БПИ после комбинированного лечения выявил статистически значимые различия между группами больных с мутацией и без (14 месяцев [95% ДИ 9,6–36,4 мес.] против 8 месяцев [95% ДИ 4,8–12,4 мес.]; p=0,006) (рис. 2).

Таблица 2. Метастазирование в паренхиматозные органы и лимфатические узлы при распространенном РЯ

	Пациентки с мутацией в гене BRCA1 (n=40)	Пациентки без мутаций в гене BRCA1 (n=120)	P (c2)
Метастазы в паренхиматозные органы и лимфатические узлы (до начала лечения)	14 (35%)	10 (8,3%)	0,00001

Таблица 3. Анатомическая локализация рецидива при распространенном РЯ

Локализация	Пациентки с мутацией в гене BRCA1	Пациентки без мутаций в гене BRCA1	P (c2)
Регионарный рецидив	20 (50%)	35 (29,2%)	0,00001
Прогрессия отдаленных метастазов (печень, легкие, головной мозг, забрюшинные лимфоузлы)	15 (37,5%)	84 (70%)	
Без очагов (маркерный)	3 (7,5%)	0	
Возникновение другой опухоли	2 (5%)	1 (0,8%)	
Всего	40	120	

Таблица 4. Характеристика рецидивов заболевания при распространенном РЯ

Характер	Пациентки с мутацией в гене BRCA1	Пациентки без мутаций в гене BRCA1	P (c2)
Локальный рецидив	23 (57,5%)	48 (40%)	0,024
Системный рецидив	15 (37,5%)	71 (59,2%)	
Возникновение другой опухоли	2 (5,0%)	1 (0,8%)	
Всего	40	120	

Таблица 5. Бесплатиновый интервал в группах сравнения

Время возникновение рецидива	Кол-во пациентов с рецидивом		P (c2)
	Пациентки с мутаций в гене BRCA1 абс. кол-во (%)	Пациентки без мутации абс. кол-во (%)	
<6 мес	6/40 (15%)	45/120 (37,5%)	0,025
6-12 мес	9/40 (22,5%)	30/120 (25%)	
12-24 мес	15/40 (37,5%)	25/120 (21%)	
>24 мес	10/40 (25%)	20/120 (16,5%)	

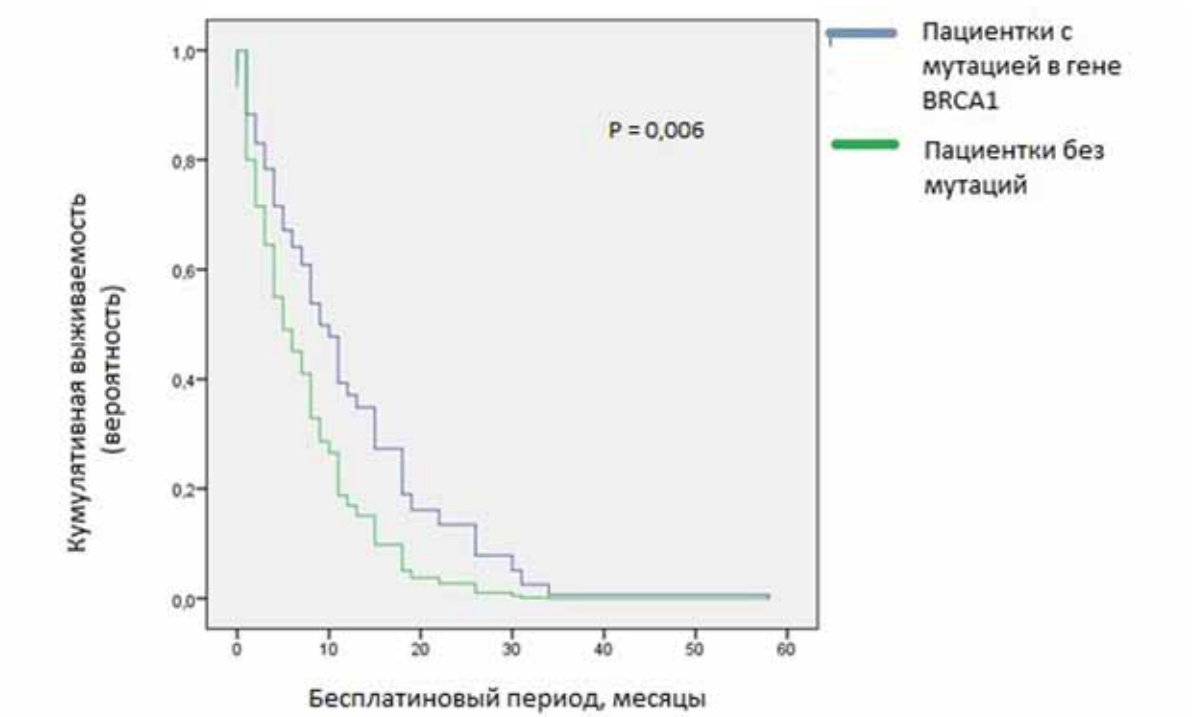


Рис. 2. Продолжительность бесплатинового периода у носителей BRCA1 мутации и пациенток без мутаций

Таблица 6. Совокупный анализ корреляции между схемой химиотерапии и медианой бесплатинового интервала (БПИ) у больных распространенным РЯ

Схема химиотерапии	Пациентки с мутаций в гене BRCA1 (n=38)		Пациентки без мутации (n=113)	
	абс. число(%)	Медиана БПИ, мес.	абс. число (%)	Медиана БПИ, мес.
CP	18 (47,5%)	17 мес.	77 (68%)	7 мес.
TCbP	7 (18,5%)	12 мес.	21 (18%)	12,5 мес.
CAP	8 (21%)	33,5 мес.	12 (11%)	13 мес.
Цисплатин	5(13%)	19 мес.	-	-
Другие	-	-	3 (3%)	5 мес.
Всего	38	15,5 мес.	113	8 мес.
Бестаксановая химиотерапия (CP, CAP, цисплатин)	31 (82%)	18 мес.	93 (82%)	8 мес.
Таксол+Карбоплатин (TCbP)	7 (18%)	12 мес.	20 (18%)	12,5 мес.
Всего	38	15,5 мес.	113	8 мес.

Важной задачей стало изучение клинической значимости присутствия мутаций в гене BRCA1 у больных РЯ как фактора, влияющего на продолжительность БПИ при определенном типе химиотерапии. Для совокупного анализа (113 пациенток) из группы 120 пациенток без мутаций исключили 6 пациенток, которым сменили схему химиотерапии после хирургического этапа комбинированного лечения, а также не учитывали больных с развитием другой опухоли. В таблице 6 представлены медианы БПИ при каждой отдельной схеме химиотерапии.

В группе пациенток без мутаций, где проводили ХТ по схеме TCbP, БПИ ожидаемо выше — 12,5 месяцев против 7 месяцев при проведении ХТ по схеме CP. У пациенток с мутацией в гене BRCA1 примечательна значимо большая медиана БПИ при применении платиносодержащей схемы с добавлением антрациклинов – 33.5 месяца против 12 месяцев при использовании схемы TCbP.

Множественный регрессионный анализ по методу Кокса для БПИ со времени окончания комбинированного лечения показал, что только возраст на момент постановки диагноза являлся статистически значимым фактором прогноза при распространенном РЯ (p=0,021). BRCA-статус же по результатам анализа в многомерной модели остался статистически не достоверным фактором прогноза при распространенном РЯ (p=0,220). При этом, частота рецидивов у носительниц мутаций по данным многофакторного анализа строго коррелировала с другими прогностическими факторами – возрастом (p=0.00001) и степенью дифференцировки опухоли (p=,032) (рис. 3, А), а также с типом проводимой пред- и послеоперационной ХТ (p=0,041) (рис. 3, Б).

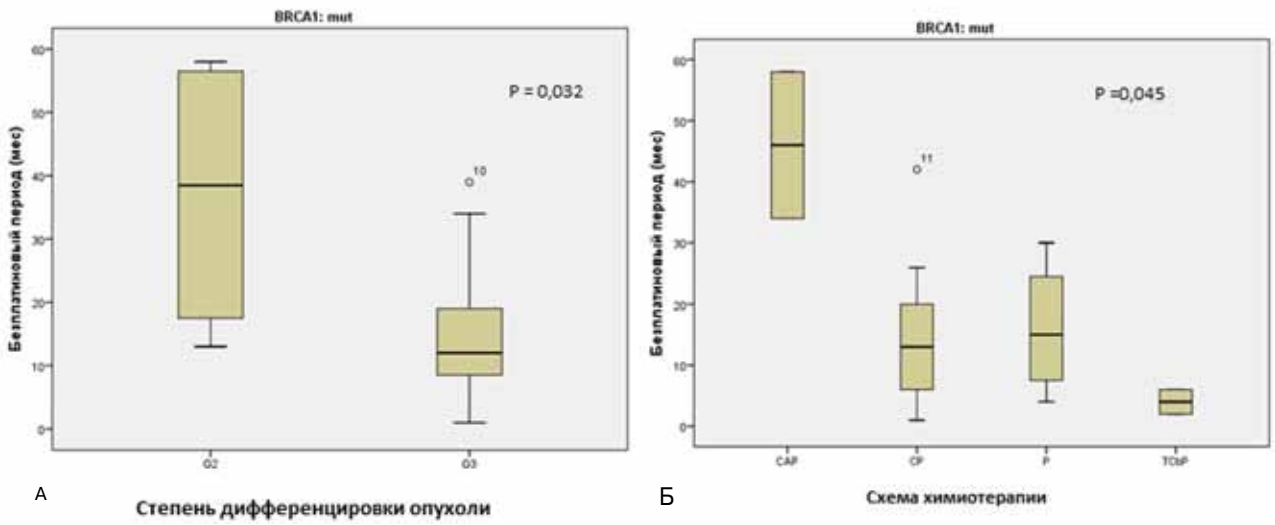


Рисунок 3. Продолжительность безрецидивного периода у пациенток — носительниц мутаций в гене BRCA1 в зависимости от разных клинико-патологических параметров

Выводы

Принимая во внимание, что настоящее исследование ретроспективное и с относительно небольшим количеством пациентов, наши результаты нельзя рассматривать как окончательные и точные. Интересные данные, показывающие более локальные формы рецидива заболевания, а также лучший ответ на антрациклины при распространенном РЯ у BRCA-позитивных больных стимулирует авторский коллектив к проведению дальнейших исследований. Чтобы получить более точные данные, необходимо крупное детальное исследование, направленного на сравнение особенностей течения и исходов заболевания у больных РЯ с мутацией в гене BRCA1 и у больных без мутаций. Результаты такого наблюдения могут оказаться особенно значимыми для BRCA-позитивных больных с резистентностью или неполной чувствительностью к препаратам платины во время первого и последующих рецидивов. В то же время, наши результаты, как и данные других ретроспективных анализов, однозначно свидетельствуют о том, что последующие клинические испытания у BRCA-позитивных больных РЯ новых препаратов, таких как ингибиторы PARP, должны учитывать растущее количество доказательств в пользу повышенной чувствительности к платиносодержащей химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Максимов С.Я., Имянитов Е.Н., Гусейнов К.Д., Городнова Т.В. Клинические особенности BRCA-позитивного рака яичников // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 6. – С. 14–19.
2. Соколенко А.П., Иевлева А.Г., Митюшкина Н.В. и др. Синдром наследственного рака молочной железы и яичников в Российской Федерации // Acta naturae. – 2010. – № 4. – С. 35– 39.
3. Boyd J., Sonoda Y., Federici M.G. et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer // JAMA. – 2000. – Vol. 17. – P. 2260-2265.
4. Friedlander M., Trimble E., Tinker A. Gynecologic Cancer Inter Group. Clinical trials in recurrent ovarian cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2011. – Vol. 21. – P. 771-775.
5. Ferlay J. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0 / Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. – 2013. – Vol. 11. – P. 278.
6. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O. et al. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA mutation // Cancer Lett. – 2015. – Vol. 2. – P. 363-367.
7. Gore M.E., Atkinson R.J., Thomas H. et al. A phase II trial of ZD0473 in platinum-pretreated ovarian cancer // Eur. J. Cancer. – 2002. – Vol. 18. – P. 2416-2420.
8. Kamangar F., Dores G.M., Anderson W.F. Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24. – № 14. – P. 2137-2150.
9. Markman M. Trends in treatment of advanced epithelial ovarian cancer in the Medicare population // Gynecol Oncol. – 2012. – Vol. 1. – P. 278-279.
10. Recurrent Ovarian Cancer Ovarian Cancer National Alliance Conference Sarah Adams, MD July 25. – 2015.
11. Suspitsin E.N., Sherina N.Y., Ponomariova D.N. et al. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients // Hereditary Cancer in Clinical Practice. – 2009. – Vol. 10. – P. 86 – 97.
12. Tan D.S., Rothermundt C., Thomas K. et al. “BRCAness” syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 97(9). – P. 2187-959.
13. Tutt A., Ashworth A. The relationship between the roles of BRCA genes in DNA repair and cancer predisposition // Trends Mol Med. – 2002. – Vol. 12. – P. 571-572.
14. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage // Cancer Sci. – 2004. – Vol. 11. – P. 866-871.

Поступила в редакцию 19.01.2017 г.

T.V. Gorodnova[1], A.P. Sokolenko[1], E.Sh. Kuligina[1], Kh.B. Kotiv[1], K.D. Guseinov[1], E.A. Ulrikh[1,2], N.S. Matveeva[1], Yu.N. Trifanov[1], I.E. Meshkova[1], E.A. Nekrasova[1], A.A. Sidoruk[1,2], N.A. Mikaya[1], A.F. Urmancheeva[1,2], I.V. Berlev[1,2], E.N. Imyanitov[1,2]

Features of recurrence of advanced BCRA-positive ovarian cancer

[1]N.N. Petrov Research Institute of Oncology
[2]I.I. Mechnikov North-West State Medical University
St. Petersburg

The study included 160 patients with advanced ovarian cancer (OC) who underwent combined treatment from January 2000 to January 2013 at the N.N. Petrov Research Institute of Oncology. Compared to non-mutated patients, BRCA-positive patients were characterized by a longer platinum-free interval (BFI) (14 months [95% CI 9.6-36.4 months] versus 8 months [95% CI 4.8-12.4 months]; P = 0.006), with the largest median of the BFI were established using the CAP scheme — 33.5 months versus 12 months using the TCbP scheme. Half of patients with a mutation in the BRCA1 gene (20/40 (50%)) had an isolated recurrence in the pelvic area versus 35/120 (29.2%) of patients without mutations (p = 0.00001). The progression of distant foci in the first recurrence of the disease in patients with mutations was significantly lower (15/40 (37.5%) versus 84/120 (70%), p = 0.00001). In addition 85% of recurrences in BRCA-positive patients were platinum-sensitive. Only the age of patients with advanced OC was an independent prognostic factor of BFI since the start of treatment (p = 0.00001).

Key words: ovarian cancer, BRCA1 genes, recurrence of the disease, chemosensitivity

©Коллектив авторов, 2017
УДК 618.14-006.6

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

И.В. Берлев[1,2], Е.А. Ульрих[1,2], З.Н. Ибрагимов[1], К.Д. Гусейнов[1], Т.В. Городнова[1], С.Н. Новиков[1], П.И. Крживицкий[1], Т.Т. Роговская[1], Г.Б. Мкртчян[1], Ю.Н. Трифанов[1], Е.А. Некрасова[1], Е.Г. Бежанова[2], Р.Д. Ахмеров[1], Н.А. Микая[1], А.Ф. Урманчеева[1,2], С.В. Канаев[1]

Возможности детекции сигнальных лимфатических узлов при раке эндометрия радиоизотопным и флуоресцентным (ICG) методами

[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
[2]ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

На базе онкогинекологического и радиологического отделений НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова выполнен сравнительный анализ результатов детекции сигнального лимфатического узла (СЛУ) при помощи флуоресцентного метода с использованием Индоцианина зеленого (ICG) и радиоизотопного — с меченным Технецием 99м коллоидным радиофармпрепаратом (РФП) у больных раком эндометрия, подвергавшихся лапароскопической гистерэктомии с лимфаденэктомией с июня 2016 по декабрь 2016 года. В исследование вошли 19 пациенток раком эндометрия ранних стадий. Представлены также специфичность и чувствительность методов лучевой диагностики: УЗИ и МРТ в выявлении метастатического поражения тазовых лимфатических узлов.

Ключевые слова: Сигнальные лимфатические узлы, рак тела матки, индоцианина зеленый (ICG), Технеций 99 m, лапароскопическая гистерэктомия с лимфаденэктомия

По рекомендации FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) лимфаденэктомия является неотъемлемой частью полного хирургического стадирования рака эндометрия (РЭ). Однако роль лимфаденэктомии при *раннем* раке эндометрия, а именно I клинической стадии, остается неясной: во-первых, ввиду невысокого, но возможного риска лимфогенного метастазирования при неинформативности методов лучевой диагностики (УЗИ и МРТ) в выявлении микрометастазов; во-вторых, в связи с тем, что завышение показаний к неоправданной лимфаденкэктомии при отсутствии метастатического поражения может провоцировать неоправданные осложнения (образование лимфокист, лимфостаз лона, нижних конечностей).

В настоящее время рекомендуется выделять три группы больных раком эндометрия I клинической стадии в зависимости от риска лимфогенного метастазирования (ESMO, ESTRO, ESGO, 2016) [5]: рак эндометрия *с низким риском* — G1 или 2 с поверхностной инвазией в миометрий < 50%, *с промежуточным риском* — G1 или 2 с инвазией >50% или G3 с поверхностной инвазией < 50%, *с высоким риском* — G 3 с глубокой инвазией>50%. Определение сигнального лимфоузла с его морфологическим исследованием может позволить как выявить микрометастазы и выполнить системную лимфаденэктомию, так и при отсутствии метастазирования избежать системной лимфаденэктомии. Если для больных РЭ *с высоким риском метастазирования* системная лимфаденэктомия является обязательной процедурой, то для больных *с промежуточным и низким риском* крайне актуально определение сигнального лимфоузла для решения вопроса о целесообразности системной лимфаденэктомии. В настоящее время ведутся активные исследования в этой области в различных клиниках мира, в том числе в онкогинекологической клинике НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в г. Санкт-Петербурге [1, 2, 3, 4, 5].

Материалы и методы

С июня 2016 года по декабрь 2016 года у 19 первичных больных РЭ с клиническими стадиями (c)T1NxM0, проходивших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, проведен сравнительный анализ результатов проспективного исследования по радионуклидной и флуоресцентной детекции лимфатических узлов. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Всем больным выполнялось стандартное клинико-инструментальное обследование, включавшее в себя диагностическое раздельное выскабливание полости матки и цервикального канала, физикальный осмотр, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, рентгенограмму органов грудной клетки, маммографию. Все больные давали информированное согласие на участие в протоколе детекции СЛУ, включающим процедуры с лучевой нагрузкой. У всех 19 пациенток использовались одновременно оба препарата.

Пациенткам, вошедшим в исследование, выполнялось введение 740-860 МБк меченного Технецием 99м коллоидного радиофармпрепарата (РФП) с диаметром частиц 1000 нм. РФП изготовляли непосредственно перед использова-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток раком эндометрия (РЭ), вошедших в исследование (n=19)

Характеристика	Больные РЭ (n=19)
Средний возраст	65 (54-77)
Клиническая стадия (FIGO) IA IB	 4 (21%) 15 (79%)
Гистологический тип Эндометриоидная аденокарцинома Серозная аденокарцинома	 17 (89%) 2 (11%)
Степень дифференцировки опухоли G1 G2 G3	 6 (32%) 6 (32%) 7 (36%)
Индекс массы тела	35.3 (25.9-46.6)
Группы риска Низкий Промежуточный Высокий	 2 (11%) 8 (42%) 9 (47%)

нием. Введение РФП производилось стерильным шприцом в шейку матки на 3 и 9 часов условного циферблата в объеме 0,5 мл. Через 3 часа после введения РФП радионуклидная визуализация лимфатических узлов выполнялась в виде серии статических изображений на аппарате Siemens с системой ОФЭКТ/КТ. При анализе ОФЭКТ/КТ изображений отмечались количество и локализация лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоиды (рис. 1). Определялись сигнальные лимфатические узлы, которые соответствовали хотя бы одному из следующих критериев: единственный лимфоузел, накапливающий радиофармпрепарат; первый визуализированный лимфатический узел; лимфоузел, связанный с опухолью «дорожкой» лимфатических сосудов; лимфоузел, расположенный в параметральной области. Все лимфатические узлы, визуализированные в той или иной анатомической области после появления в данной области, СЛУ рассматривались как лимфоузлы 2 и 3 порядков.

Через 20 часов после выполнения исследования всем 19 пациенткам выполнялась лапароскопическая операция под эндотрахеальным наркозом с использованием 4-х троакаров видеоэндоскопической установки. Первый вводился параумбиликально для оптической системы (10 мм), последующие (5 мм) — в подвздошных областях и над лобком. После коагулирования трубно-маточных углов, непосредственно перед введением маточного манипулятора в шейку матки вводился ICG (25 мг препарата разведенного в 10 мл воды для инъекций). Препарат вводился в строму шейки матки при помощи шприца в стерильных условиях в области 3 и 9 часов, после чего типично устанавливался маточный манипулятор. В дальнейшем производилось вскрытие брюшины над подвздошными сосудами и запирательной ямкой с обеих сторон. Далее камера переводилась в инфракрасный режим (режим ICG) для визуализации окрасившихся СЛУ. Первые окрашенные лимфатические узлы с обеих сторон лимфодиссекции во всех случаях (рис. 2) помещались в EndoBag и извлекались из брюшной полости. Следующим этапом являлась оценка извлеченных

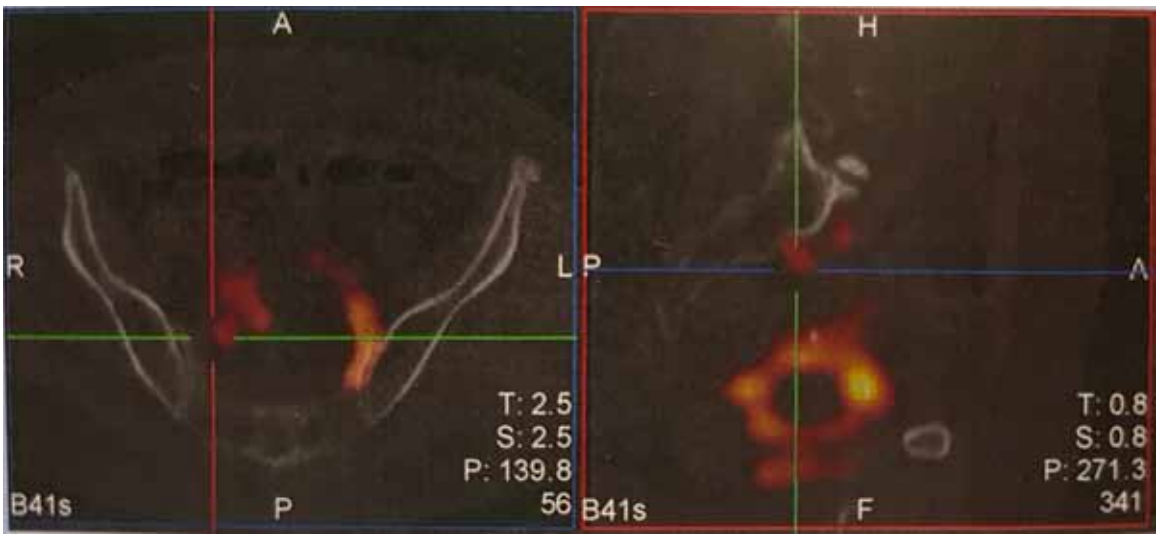


Рис.1. Изображение СЛУ при выполнении ОФЭКТ/КТ

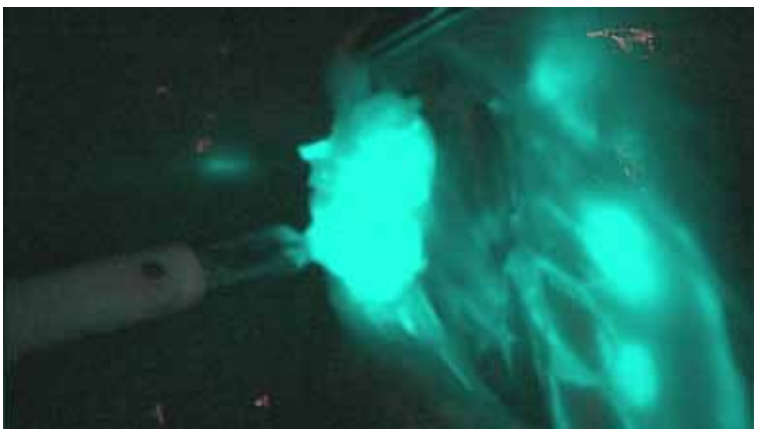


Рис. 2. Окрашенный ICG лимфатический узел, выявленный в области бифуркации общей подвздошной артерии (инфракрасный режим)

окрашенных узлов аппаратом GammaFinder II, оценивалось наличие радиоактивности препарата в лимфатических узлах, далее СЛУ направлялись на интраоперационное гистологическое исследование. В дальнейшем выполнялась лимфодиссекциия обеих параметриев в полном объеме, вне зависимости от положительного или отрицательного ответа интраоперационного срочного гистологического заключения на предмет наличия метастаза в сигнальном лимфатическом узле. Комплекс узлов единым блоком удалялся из подвздошной области и помещался в контейнер «EndoBag». После двусторонней лимфодиссекции выполнялась гистераднексэктомия. Препараты из брюшной полости удалялись через влагалище. Влагалище ушивалось наглухо. Перед отправкой удаленных тазовых лимфоузлов на морфологическое исследование производилось маркирование анатомических групп и дальнейшее исследование лимфатических узлов аппаратом GammaFinder II.

В ходе хирургического вмешательства, а также в послеоперационном периоде значимых для жизнедеятельности пациенток осложнений выявлено не было.

Результаты и обсуждение

В исследовании у 19 пациенток было удалено 43 СЛУ. У 18/19 (95%) пациенток, вошедших в исследование, произошло окрашивание сигнальных лимфатических узлов красителем ICG. У каждой пациентки окрашивалось от 1 до 3 лимфатических узлов. Чаще всего окрашивание СЛУ происходило в интервале от 5 до 15 минут после введения препарата. Окрашивание СЛУ происходило достаточно интенсивно, равномерно, без затекания препарата в окружающие ткани, с четкими границами лимфатических протоков. Билатерально окрасились ICG лимфоузлы у 16/19 (84%) пациенток. У 2/19 (11%) окрашивание отмечено только с одной стороны. В одном случае при окрашивании ICG СЛУ не был выявлен. По данным ОФЭКТ/КТ СЛУ были выявлены у 16/19 (84%) пациенток, причем билатеральное окрашивание наблюдалось у 11/19 (58%) больных; не произошло детекции у 3/19 (16%) пациенток. При выполнении детекции аппаратом GammaFinder II у 17/19 (89%) пациенток выявлены СЛУ, при этом билатерально – 15/19 (78%). РФП накапливался в идентичных с окрашенными препаратом ICG СЛУ. В 2/19 (11%) случаях радиоактивность препарата в лимфатических узлах установлена не была (табл. 2).

Таблица 2. Локализация сигнальных лимфатических узлов в зависимости от метода детекции

Метод / Локализация	ICG	РФП (GammaFinder II)	P (χ2)
С одной стороны	2 (11%)	2 (11%)	0,832
С двух сторон	16 (84%)	15 (78%)	
Не выявлено	1 (5%)	2 (11%)	
Всего	19	19	

В описанных наблюдениях (табл. 2) отсутствие транспорта радиоколлоидов из места введения в СЛУ, возможно объясняется несоответствием между небольшим диаметром лимфатических капилляров и крупным размером коллоидных частиц. Различия в эффективности визуализации СЛУ после введения ISG (84%) и более крупных коллоидных частиц (78%) оказались статистически недостоверными (p = 0,675). Сравнительный анализ указывает также на существенные отличия характера флуоресцентного метода от использования коллоидных РФП — картина путей лимфооттока от опухоли оказалась значительно разнообразнее, более чем у половины обследованных больных в 11/19 (57,9%) случаев.

Наиболее частым расположением СЛУ у пациенток стала область бифуркации наружной и внутренней подвздошной артерии 13/19 (68%). Суммарно, флуоресцентным методом было выявлено 43 СЛУ, тогда как РД выявила 35 СЛУ. В обоих случаях накапливание препаратов определялось в области бифуркации общей подвздошной артерии как в правом, так и в левом параметрии: ICG выявил 22/43 (52%) лимфоузла, РФП накопился в 18/35 (52%) лимфоузлах. В области наружных подвздошных сосудов выявлено 14/43 (32%) ЛУ с помощью ICG и 11/35 (31%) с помощью РФП. Наименьшее число узлов окрасилось препаратом ICG в области внутренних подвздошных артерий 7/43 (16%) и 6/35 (17%) с использованием РФП (рис. 3).

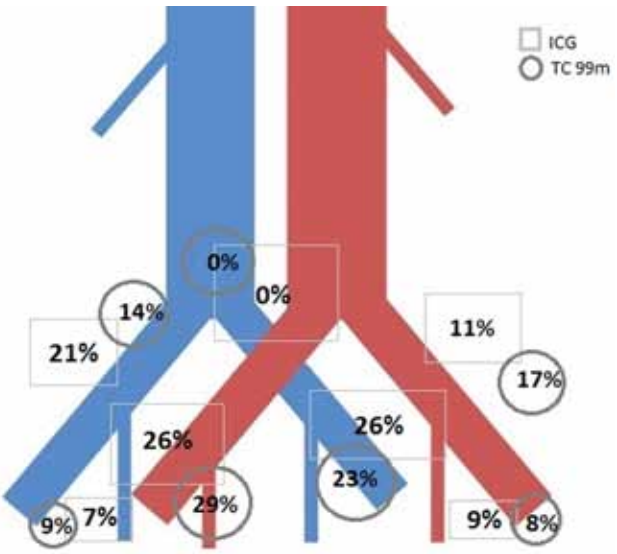


Рис. 3. Локализация сигнальных лимфатических узлов у больных раком эндометрия (n=19)

По результатам интраоперационного и послеоперационного гистологических исследований в 2/19 (11%) случаях были выявлены метастазы

в тазовые лимфатические узлы у пациенток с промежуточным и высоким риском метастазирования (таблица 3).

Таблица 3. Связь между группами риска и метастазами в тазовые лимфатические узлы у больных раком эндометрия (n= 19)

Группы риска	Метастазы в тазовые лимфоузлы	P (χ2)
Низкий	0/6 (0%)	0,638
Промежуточный	1/6 (17%)	
Высокий	1/7 (14%)	
Всего	2/19 (11%)	

Для расчета чувствительности и специфичности методов лучевой диагностики поражения тазовых лимфоузлов при РЭ считали: истинно положительными примерами случаи совпадения диагноза по применяемому методу и патоморфологической картине, истинно отрицательными — случаи отсутствия метастаза при исследовании и гистологическом заключении. Ложно положительный результат (гипердиагностика) выставлялся при несовпадении положительного результата исследования отрицательной гистологической картине, ложно отрицательный — при несовпадении отрицательного результата метода положительному исходу по гистологическому материалу.

По данным методов лучевой диагностики (УЗИ и МРТ) признаки метастатического поражения тазовых ЛУ определялись у 4/19 (21%) больных РЭ. УЗИ признаки опухолевого поражения тазовых лимфатических узлов отмечались у 2 (11%) из 19 обследованных больных: одно заключение носило истинно положительный, а одно ложноположительный характер. В группе 17 (89%) больных с отрицательными результатами УЗИ тазовых лимфоузлов данные морфологического исследования указывали на наличие метастатических изменений в 1 случае, в 16 (94%) наблюдениях на отсутствие опухолевых изменений. По данным МРТ, морфологические изменения были верифицированы в 3/19 (16%) случаях; при этом, истинно положительный результат был только у одной пациентки, и он установлен как по данным УЗИ, так и МРТ. Кроме того, у 1/16 (6,2%) с МРТ картиной неизмененных тазовых ЛУ при гистологическом исследовании выявили их метастатическое поражение. Стоит отметить, что в одном случае метастаз в лимфатическом узле не был выявлен на предоперационном этапе лучевыми методами диагностики. Таким образом, в нашем исследовании чувствительность как УЗИ метода, так и метода МРТ с внутривенным контрастированием не превышала 50%, тогда как специфичность метода МРТ была несколько ниже метода ультразвуковой диагностики малого таза: 88% против 94% (p = 0,138). Все методы детекции выявили СЛУ с метастатическими изменениями. Метастазы в лимфатических узлах выявлены в области бифуркации общей подвздошной артерии справа, диагностированы у 2/19 (11%) больных.

Следует особо отметить, что ОФЭКТ/КТ, который мы использовали в нашем исследовании как дополняющий метод детекции СЛУ, благодаря высокой разрешающей способности и точной топографии выявляемых очагов гиперфиксации РФП, позволяет сравнить данные с полученными при детекции ICG у больных РЭ. В группе обследованных нами пациенток заключения ОФЭКТ/КТ совпали в 14 из 19 наблюдений.

Как уже указывалось выше, при сопоставимой информативности УЗИ и МРТ, содержание диагностических признаков, связанных с наличием метастатического поражения тазовых лимфатических узлов, имеет принципиальные отличия: при использовании анатомических методов (УЗИ, МРТ) основное значение имеет увеличение размера и структура пораженных ЛУ. Напротив, функциональные методы диагностики (ОФЭКТ-КТ) направлены на обнаружение изменений метаболизма опухолевых клеток.

Выводы

Сравнительная оценка детекции сигнального лимфатического узла у больных раком эндометрия с помощью флуоресцентного с ICG и радиоизотопного методов свидетельствуют о сопоставимости двух методов по частоте выявления (84% vs 78% p=0,832) и определению локализации СЛУ. Предварительные результаты указывают на возможность использования каждого метода самостоятельно или в комбинации.

Учитывая небольшое число наблюдений (19 больных), данное исследование будет продолжено для уточнения информативности и рентабельности различных методов диагностики СЛУ у больных раком эндометрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берлев И.В., Ульрих Е.А., Некрасова Е.А. и др. Эндовидеохирургия (минимальная инвазивная хирургия) в лечении злокачественных опухолей женских половых органов: 5-летний опыт клиники ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62. – № 2. – С. 196–206.
2. Берлев И.В., Ульрих Е.А., Ибрагимов З.Н. и др. Индоцианин зеленый (ICG) в детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком эндометрия и шейки матки // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 62. – № 3. – С. 471–476.

3. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2014. – Vol. 12. – P. 288–297.
4. Ballester M, Dubernard G, Ler'curu F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO) // Lancet Oncol. – 2011. – Vol. 12. – P. 469–476.
5. Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer. Diagnosis, Treatment and Follow-up. // International Journal of Gynecological Cancer. – 2016. – Vol. 26. – № 1. – P. 2–30.

Поступила в редакцию 19.01.2017 г.

I.V. Berlev[1,2], E.A. Ulrikh[1,2], Z.N. Ibragimov[1], K.D. Guseinov[1], T.V. Gorodnova[1], S.N. Novikov[1], P.I. Krzhivitsky[1], T.T. Rogovskaya[1], G.B. Mkrtchyan[1], Yu.N. Trifanov[1], E.A. Nekrasova[1], E.G. Bezhanova[2], R.D. Akhmerov[1], N.A. Mikaya[1], A.F. Urmancheeva[1,2], S.V. Kanaev[1]

Possibilities of detection of sentinel lymph nodes in endometrial cancer by radioisotope and fluorescent (ICG) methods

[1]N.N. Petrov Research Institute of Oncology
[2]I.I. Mechnikov North-West State Medical University
St.-Petersburg

On the basis of the Departments of Oncogynecology and Radiology of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology there was performed a comparative analysis of the results of detection of the sentinel lymph node using a fluorescent method with Indocyanine Green (ICG) and a radioisotope method with 99m-labeled colloidal radiopharmaceutical in endometrial cancer patients undergoing laparoscopic hysterectomy with lymphadenectomy from June 2016 to December 2016. The study included 19 patients with early endometrial cancer. Specificity and sensitivity of methods of radiation diagnostics (ultrasound and MRI) in the detection of metastatic involvement of pelvic lymph nodes are also presented.

Key words: sentinel lymph nodes, endometrial cancer, Indocyanine Green (ICG), Technetium 99 m, laparoscopic hysterectomy with lymphadenectomy

©Коллектив авторов, 2017
УДК 616.718.1-006-089

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

Г.И. Гафтон, Ю.В. Гудзь, И.Г. Гафтон, Г.В. Зиновьев, В.Г. Петров, В.В. Семиглазов

Опыт эндопротезирования больных с опухолями тазового кольца

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Хирургическое лечение больных с опухолями костей таза является одной из наиболее серьезных проблем в онкологии. Поздняя диагностика заболевания, топографо-анатомические особенности таза и большое количество осложнений являются причинами неудовлетворительных функциональных результатов при экономном хирургическом лечении злокачественных новообразований тазового кольца. В данном исследовании представлен анализ эффективности органосохраняющих операций с использованием различных эндопротезов у больных со злокачественными опухолями костей таза.

Материалы и методы: Девяти больным (мужчины-3, женщины-7) по поводу злокачественных новообразований костей таза (хондросаркома-7, остеосаркома-1, метастазы-2) произведены сохранные операции с эндопротезированием пострезекционного дефекта. Средний возраст больных составил 38 лет (15-67 лет). В ходе операции двум больным установлены индивидуальные протезы фирмы Waldemar Link, одной больной - комбинированный протез с индивидуальным тазовым компонентом (фирмы Biomedical) и модульным бедренным компонентом. У 7 пациентов использованы модульные конструкциями Implant- Cast. Тазовый компонент крепился бесцементно, бедренный чаще (7случаев) на цементной основе. У больных оценены онкологические, хирургические и функциональные результаты. Анатомо-функциональный статус оценивался по шкале MSTS.

Результаты: Осложнения в послеоперационном периоде наблюдались у 6(60%) больных: нагноение послеоперационной раны, нестабильность конструкции, гангрена нижней конечности, тромбоз поверхностной бедренной вены. Эти осложнения потребовали ревизии и удаление эндопротезов в 3 случаях (33%). Из 10 пациентов живы 7 (70%). Местные рецидивы зарегистрированы у 2 (20%) больных. Двое больных (20%) умерли в первый год от прогрессирования заболевания. Одна больная с метастазами дедифференцированной хондросаркомы в лёгкие жива в течение года, ей проводится системное лечение. Функциональный статус по шкале MSTS в среднем составил 53,5% (20%-86%). Лучшие функциональные результаты зарегистрированы у одного больного с поражением лонной, седалищной и периацетабулярной области (MSTS 86%) и у трёх пациентов с вовлечением 3-х сегментов, но преимущественным поражением переднего отдела тазового кольца (MSTS 76%, 80% и 86%). У больных с преимущественным поражением заднего отдела функциональные результаты оказались значительно хуже (MSTS 20-30%).

Заключение: Хорошие функциональные и онкологические результаты могут быть получены даже при резекции трех сегментов костей таза при условии сохранения достаточного для хорошей фиксации эндопротеза объема подвздошной кости. Для достижения максимально прочной фиксации бедренного компонента эндопротеза лучше использовать костный цемент.

Ключевые слова: эндопротезирование, опухоли тазового кольца, костный цемент

Злокачественные опухоли, затрагивающие область тазового кольца, встречаются относительно редко, их доля не превышает 15% от всех злокачественных новообразований костной ткани. К сожалению, большинство больных с данной патологией обращаются за медицинской помощью при появлении симптоматики, соответствующей обширному местному распространению процесса. Поздняя диагностика в такой ситуации может быть обусловлена как анатомо-топографическими особенностями таза, так и малой онкологической настороженностью врачей общей лечебной сети. Среди первичных опухолей в области тазового кольца наиболее часто встречаются хондросаркомы, саркомы Юинга, остеосаркомы и гигантоклеточные опухоли. Нередко кости таза являются мишенью метастазирования солидных злокачественных новообразований, прежде всего - молочной железы, лёгких, предстательной железы, мочевого пузыря, щитовидной железы и почек. Несколько реже встречается вторичное поражение костей таза за счет распространения опухоли из прилежащих органов и мягких тканей.

До семидесятых годов прошлого столетия хирургическое вмешательство у большинства

больных с опухолями костей таза выполнялось в объёме межподвздошно-брюшной ампутации, в ряде случаев лечение ограничивалось лишь симптоматической терапией. Высокая частота калечащих операций была связана с особенностями анатомического строения таза, близким расположением жизненно важных органов и магистральных сосудисто-нервных структур, что зачастую не позволяло объективно оценить степень местного распространения опухоли и затрудняло техническое планирование объема оперативного вмешательства. Кроме того, высокая степень васкуляризации опухоли нередко приводила к массивным интраоперационным кровопотерям и летальным исходам при попытке сохранить конечность.

В последние годы усовершенствование техники и появления новых методов лучевой диагностики, анестезиологического пособия, внедрение химиотерапии, появление новых систем кровесбережения (cell-saver), ультразвуковой и лазерной коагуляции, различных синтетических и композитных материалов, а также достижения инженерной мысли в создании различных замещающих костные дефекты конструкций, дают возможность расширить показания к выполнению органосохраняющих хирургических вмешательств. Одним из первых сохранные и реконструктивные операции на костях таза при опухолевом поражении выполнил и внедрил в практику американский хирург W.F. Enneking. Он же предложил классификацию, по которой каждой из костей, формирующий тазовый пояс, присваивается числовой номер: I- подвздошная кость, II- периацетабулярная область, III- седалищная и лонная кости, IV- крестец [4]. В России участие в разрешении этой проблемы принимали С.Т. Зацепин, Н.Н. Трапезников, Н.Е. Махсон, М.Д. Алиев.

Из методов постерезекционного замещения дефекта тазового кольца в настоящее время применяют различные виды эндопротезов, а также используют ауто- и аллотрансплантаты. Однако ввиду огромного разнообразия патологических процессов, отсутствуют стандартные рекомендации, позволяющие одновременно соблюсти онкологические принципы радикализма и обеспечить удовлетворительные функциональные результаты при опухолях в области тазового кольца. Остаются спорными и нерешёнными вопросы об объёмах оперативных вмешательств при различных гистологических вариантах опухоли, выборе доступа, типа реконструкции при той или иной протяжённости дефекта, о чётких показаниях к сохранным операциям, а также профилактике и лечении хирургических осложнений. Так при расположении опухоли в переднем полукольце таза некоторые авторы отмечают, что образовавшийся дефект не требует пластического закрытия [2] и даже при одновременной резекции лобковой и седалищной костей не требуется замещения дефекта, а развивающиеся в послеоперационном периоде плотные рубцы предотвращают образование грыжи. Другие с целью предотвращения функциональных нарушений склонны устранять дефект с помощью пластического материала или эндопротезирования [1, 3].

Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных опухолями костей таза остаются пока неудовлетворительными. Прогноз при опухолевом поражении костей таза хуже, чем при локализации опухоли в других костях. Всё это подчёркивает важность и актуальность совершенствования как локальных, так и системных методов лечения больных со злокачественными новообразованиями костей таза.

Материалы и методы

С 2010 по 2016 годы в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова на отделении общей онкологии по поводу злокачественных новообразований костей тазового пояса 10-и больным произведены сохранные операции с эндопротезированием пострезекционного дефекта. В наблюдаемую группу вошло 3 (30%) мужчин и 7 (70%) женщин в возрасте от 15 до 67 лет. Средний возраст составил 38 лет. Первичные опухоли были у 8 человек и метастатические у 2. У 7 больных диагностирована хондросаркома, у одного остеосаркома, солитарные метастазы рака сигмовидной кишки и остеогенной саркомы по 1 больному. С учётом локализации опухоли по анатомическому признаку в соответствии с классификацией по Enneking больные распределились следующим образом: поражение двух зон тазового кольца: (тип I-II - подвздошная кость и периацетабулярная область) - у трех пациентов, (тип II-III – периацетабулярная область, лонная и седалищная кости) – у одного больного; поражение трех сегментов таза (тип I-II-III) - у 6 пациентов.

Тактика лечения и объём оперативного вмешательства разрабатывались на основания анализа данных о степени распространения опухоли, с учетом ее морфологической структуры и общего статуса больного. Для этого в предоперационном периоде проводилось полное обследование больного, включающее рентгенографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ), компьютерную томографию (КТ) и 3-Д моделирование зоны поражения с сосудистой программой, КТ грудной полости, остеосцинтиграфию, ультразвуковое исследование (УЗИ) регионарных и периферических лимфоузлов, морфологическую верификацию.

В нашем исследовании неоадьювантную химиотерапию получали 3 больных. Хирургическое пособие производилось под эндотрахеальным наркозом в сочетании с перидуральной анестезией, с использованием электроножа, генератора «Ligashure», УЗ-диссектора «Harmonic», кровосберегающей системы «Cell-saver».

В послеоперационном периоде и на этапе наблюдения функциональный статус оценивался по 5-бальной шкале MSTS (Muskuloskeletal Tumor Society Score), в соответствии с которой анализируется 6 параметров: боль, функция конечности, необходимость поддержки, дальность передвижения, изменение походки и эмоциональное восприятие результатов лечения. Полученная сумма баллов переводится в проценты: 81–99 % -отлично; 61–80 % - хорошо; 41–60 % - удовлетворительно; 0–40 % - плохо.

Рис. 1. Больная Е.16лет. Хондросаркома правой лонной и седалищной кости (Индивидуальный эндопротез)

Рис. 2. Пациентка Б.67лет. Хорндросаркома правой подвздошной кости. (Комбинированный эндопротез)

Рис. 3. Больная К.50лет. Хондросаркома правой подвздошной кости (Модульный эндопротез)

Рис. 4. Больной К.15лет. Саркома Юинга правой повдздошной кости (индивидуальный эндопротез)

Рис. 5. Больная А.20лет. Остеогенная саркома левой подвздошной кости (Индивидуальный эндопротез)

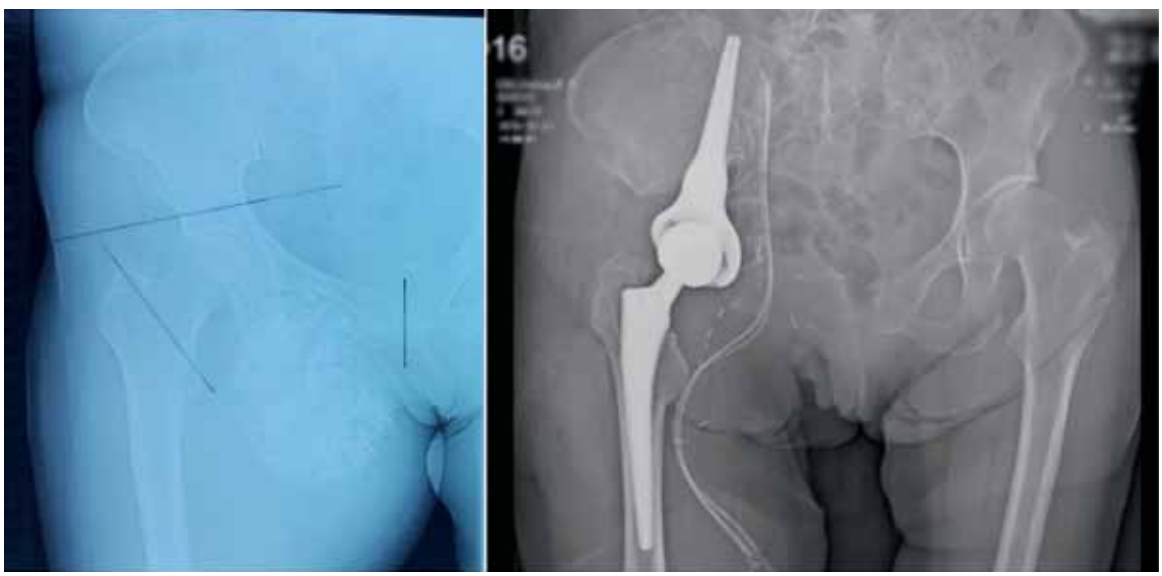


Рис. 6. Больная Ч.40 лет. Хондросаркома правой лонной кости (модульный эндопротез)

Результаты

Из 10 больных, которым выполнялась межподвздошно-брюшная резекция костей таза с эндопротезированием двум больным установлены индивидуальные протезы фирмы Waldemar Link, одной больной - комбинированный протез с индивидуальным тазовым компонентом (фирмы Biomedical)и модульным бедренным компонентом. У 7 пациентов использованы модульные конструкциями Implant- Cast. Тазовый компонент крепился бесцементно, бедренный - чаще (7случаев) на цементной основе.

Хирургическое вмешательство проводилось с соблюдением принципов зональности и футлярности, кости таза пересекались осциллирующей пилой или пилкой Джигли. Мобилизованные сосудисто-нервные пучки устанавливались в физиологических положениях, без деформации и натяжения. При необходимости крепления конструкции к крестцу производилась полная мобилизация седалищного нерва и транспозиция его медиально. После полной сборки протеза конструкция помещалась в реконструкционный биосинтетический чулок из полиэтилентерефталата или в проленовую сетку для формирования новой капсулы сустава, минимизации пространства между протезом и мягкими тканями, для закрепления мягких тканей вдоль всей длины эндопротеза, а также для создания дополнительной защиты и профилактики вывиха. После реконструктивной пластики мышечных групп и сухожилий через контраппертуры в нижних углах раны выводились 2 силиконовых дренажа. Последние удалялись на 3-7 сутки. Постельный режим соблюдался индивидуально: 1-2 недель при цементной фиксации ножек и до 4-х недель при бесцементной фиксации. По мере расширения режима проводились реабилитационные мероприятия.

Длительность хирургического вмешательства составляла от 4,5 до 7 часов, в среднем 5,5 часа. Кровопотеря от 400 до 2500мл. Всем больным в послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия, которая подбиралась индивидуально и длилась от 7 до 18 суток. Средняя продолжительность антибиотикотерапии составила 11 суток. Срок пребывания в стационаре в послеоперационном периоде составил от 14 до 40 суток, в среднем 27 дней.

Летальных исходов во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде не было. Осложнения в послеоперационном периоде наблюдались у 6(60%) больных. Двум больным (20%) в послеоперационном периоде произведена межподвздошно-брюшная ампутация: одному пациенту в связи с нагноением и нестабильностью конструкции и одному из-за развивающейся гангрены нижней конечности на фоне острого тромбоза наружной подвздошной артерии. У одной больной в послеоперационном периоде развился тромбоз поверхностной бедренной вены, расхождение краёв раны и абсцесс в мягких тканях таза, что потребовало удаления эндопротеза с сохранением конечности. В дальнейшем, сформировавшиеся на месте вмешательства массивные рубцы, хоть и ограничено, но позволяли пользоваться конечностью. У трех больных наблюдалось расхождение краёв раны. В двух случаях рана зажила в результате консервативных мероприятий, в одном с помощью свободной кожной пластики.

После выписки из стационара включенные в исследование больные находились под динамическим наблюдением, сроки наблюдения составили от 1 до 61 месяца, средний срок 18,4 мес. У всех больных оценены непосредственные и отдаленные (в том числе функциональные) результаты лечения.

Из 10 пациентов живы 7 (70%). Местные рецидивы зарегистрированы у 2 (20%) больных. У одного больного рецидив возник одновременно с метастазами в забрюшинное пространство через 4 месяца после операции. Вторая больная с неоперабельным рецидивом хондросаркомы жива 6 месяцев после операции. Двое больных (20%) умерли в первый год от прогрессирования заболевания (один пациент с метастазами в лёгкие и один с метастазами в регионарные лимфоузлы). Одна больная с метастазами дедифференцированной хондросаркомы в лёгкие жива в течение года, ей проводится системное лечение.

Анатомо-функциональный статус оценивался по шкале MSTS и в общей группе больных в среднем составил 53,5% (20%-86%). Лучшие функциональные результаты зарегистрированы у 4-х больных с преимущественным поражением передних отделов тазового кольца: у одного с поражением лонной, седалищной и периацетабулярной области (II-III по Enneking, MSTS 86%) и у трёх пациентов с вовлечением 3-х сегментов, но преимущественным поражением переднего отдела тазового кольца (I-II-III по Enneking, MSTS 76%, 80% и 86%). У больных с преимущественным поражением заднего отдела функциональные результаты оказались значительно хуже (MSTS 20-30%).

Обсуждение

Совершенствование хирургических технологий, анестезиологического пособия и внедрение новых методов кровесбережения в настоящее время позволило расширить показания к применению органосохраняющих операций при опухолях костей таза. Однако остается целый ряд нерешенных проблем.

При первичных и метастатических злокачественных новообразованиях костей таза, как правило, нет характерных зон локализации опухолевого процесса. Нередко встречается поражение сразу несколько сегментов, зачастую с переходом опухоли на близлежащие анатомические структуры. В результате стандартные методики эндопротезирования при операциях по поводу злокачественных опухолей костей таза применяться не могут, поэтому выбор варианта реконструкции для замещения пострезекционного дефекта костей тазового пояса должен определяться индивидуально.

Практически все операции при данной патологии сопровождаются большим объемом удаляемых тканей и существенной кровопотерей, что повышает вероятность развития как интра-, так и послеоперационных осложнений. Несмотря на значительное снижение частоты серьезных осложнений (в том числе летальных исходов), общее число послеоперационных осложнений остается существенным. В наиболее крупных исследованиях осложнения зарегистрированы в 45%-75% случаев, в нашей работе – в 62% (Ji T., 2013; Witte D., 2009). Наиболее часто отмечалось нарушение процесса заживления операционной раны в результате ухудшения трофики тканей и/или инфекционного процесса, несколько реже – дислокация, нестабильность или перелом эндопротеза. В некоторых случаях эти осложнения требовали ревизии эндопротеза, иногда его удаления с сохранением конечности, реже выполнялись калечащие операции в объеме межподвздошно-брюшной ампутации. По данным D. Witte (2009) различные осложнения потребовали ревизии эндопротеза в 22.5% случаев, а 3-х летняя выживаемость имплантов составила лишь 61.4%. В нашем исследовании осложнения потребовали ревизии и удаление эндопротезов в 3 случаях (33%). Одной из причин, которая нередко требует ревизии имплантов является асептическая нестабильность эндопротеза. Основываясь на нашем опыте эндопротезирования костей таза и нижних конечностей нестабильность эндопротезов (помимо длины резекции кости) в большинстве случаев связана с методом его фиксации. При бесцементной фиксации у лиц старше 40 лет данное осложнение не являлось редкостью. При использовании костного цемента прочность фиксации эндопротеза была на несколько порядков лучше. В результате в нашей работе в основном использована цементная фиксация бедренного компонента. Следует отметить, что четкой связи вышеуказанных осложнений с количеством удаленных сегментов костей таза (вариантом оперативного вмешательства) не выявлено.

Для оценки функциональных результатов в послеоперационном периоде в большинстве исследований использована шкала MSTS (Musculoskeletal Tumor Society Score). Средние значения функционального статуса в данных исследованиях составили 57%-62% [5, 6, 7]. В нашей работе вышеуказанный показатель равнялся 53,5%. Данное значение показателя связано с небольшим объемом анализируемого материала. При оценке функционального статуса в группах с различными вариантами оперативного вмешательства выявлено, что лучшие функциональные результаты могут быть получены при локализации опухоли в зоне переднего полукольца таза. Следует отметить, что хорошие функциональные результаты были зарегистрированы при выполнении резекции с сохранением достаточного отрезка крыла подвздошной кости, что обеспечивало более надёжную фиксацию эндопротеза (MSTS 76%-86%). При резекции задних отделов тазового кольца и потере значительного объема подвздошной кости функциональные результаты в соответствии со шкалой MSTS оказались лишь удовлетворительными (MSTS 20-53%). Эти больные не могли полноценно (без дополнительной опоры) пользоваться конечностью, многие страдали от болевого синдрома и психологического дискомфорта, что ухудшало качество их жизни.

Недостаточно хорошие результаты в случае резекции задних отделов тазового кольца, прежде всего, обусловлены неблагоприятным анатомическим расположением опухолей и большим объемом удаляемых тканей. Последнего зачастую избежать невозможно, так как при проведении хирургического лечения на первое место ставятся принципы радикальности проводимого вмешательства. При этом учитывается, что тезис о возможности выполнения межподвздошно-брюшной ампутации (МБА) в любое время после межподвздошно-брюшной резекции с эндопротезированием – ошибочен. Как показал анализ результатов лечения больных, поступивших в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова после органосохраняющих операций в других медицинских учреждениях, рецидивы, возникающие после нерадикальной резекции, протекают более агрессивно, что обусловлено нарушением принципов футлярности и зональности, а также антибластики при первичной операции. В результате даже выполнение МБА носит при данных условиях в большинстве случаев паллиативный характер.

Таким образом, больные со злокачественными новообразованиями костей таза должны лечиться только в специализированных учреждениях, в которых должен осуществляться тщательный отбор больных для органосохраняющего лечения. Хорошие функциональные и онкологические результаты могут быть получены даже при резекции трех сегментов костей таза при условии сохранения достаточного для хорошей фиксации

эндопротеза объема подвздошной кости. Однако если есть сомнения в радикальности операции и существует высокий риск неудовлетворительных функциональных результататов, лучше отказаться от резекции и выполнить межподвздошно-брюшную ампутацию, так как качество жизни больных после калечащих операций может быть лучше, чем после сохранных операций, сопровождающихся неудовлетворительными анатомо-функциональными результатами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Тепляков В.В., Мусаев Э.Р. и др. Операции при опухолях опорно-двигательного аппарата, из Атласа онкологических операций / Под редакцией Чиссова В.И. - Москва, Геотар-Медиа, 2008. - С. 584-585.
2. Гафтон Г.И., Гудзь Ю.В. Хирургическое лечение сарком таза. Отечественная школа онкологов // Ежеквартальный тематический журнал «Практическая онкология». – 2010. – Т. 11. – № 1. – С. 25-30.
3. Мусаев Э.Р. Современные подходы к хирургическому лечению больных опухолями костей таза. Автореферат диссертации на соискание степени доктора медицинских наук. – Москва, РОНЦ им. Н.Н.Блохина, 2008. – 42 с.
4. Enneking W.F., Dunham W.K. Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the in nominate bone // J. Bone Joint. Surg. Am. – 1978. – Vol. 60. – P. 731-46.
5. Falkinstein Y1, Ahlmann E.R., Menendez L.R. Reconstruction of type II pelvic resection with a new peri-acetabular reconstruction endoprosthesis // J. Bone Joint. Surg. Br. – 2008. – Vol. 90. – P. 371-376.
6. Gebert C1, Wessling M., Hoffmann C. et al. Hip transposition as a limb salvage procedure following the resection of periacetabular tumors // J. Surg. Oncol. – 2011. – Vol. 103. – P. 269-275.
7. Ji T1, Guo W., Yang R.L. et al. Modular hemipelvic endoprosthesis reconstruction--experience in 100 patients with mid-term follow-up results // Eur. J. Surg. Oncol. – 2013. – Vol. 39. – P. 53-60.
8. Witte D1, Bernd L., Bruns J. et al. Limb-salvage reconstruction with MUTARS hemipelvic endoprosthesis: a prospective multicenter study // Eur. J. Surg. Oncol. – 2009. – Vol. 35. – P. 1318-1325.

Поступила в редакцию 10.01.2017 г.

G.I. Gafton, Yu.V. Gudz, I.G. Gafton, V.V. Semiglazov, V.G. Petrov, G.V. Zinoviev

Experience of endoprosthetics of patients with pelvic tumors

N.N. Petrov Research Institute of Oncology
St. Petersburg

This study presents an analysis of the effectiveness of organ-preserving surgeries using various endoprostheses in patients with malignant tumors of the pelvic bones. Nine patients (male - 3, female - 7) with malignant tumors of the pelvic bones (chondrosarcoma - 7, osteosarcoma - 1, metastases - 2) underwent organ-preserving surgeries with endoprosthetics of the postresection defect. The average age of the patients was 38 years (15-67 years). During the operation two patients were equipped with individual prostheses of Waldemar Link, one patient - a combined prosthesis with an individual pelvic component (from Biomedical) and a modular femoral component. In 7 patients modular structures of Implant-Cast were used. The pelvic component was cementless, femoral - more often (7 cases) on a cement basis. Patients were assessed by oncological, surgical and functional results. Anatomically-functional status was assessed on the MSTS scale. As a conclusion good functional and oncological results can be obtained even with the resection of three segments of the pelvic bones if the ileal bone volume is sufficient for a good fixation of the endoprosthesis. To achieve the most durable fixation of the femoral component of the endoprosthesis it is better to use bone cement.

Key words: endoprosthetics, pelvic tumors, bone cement

©Коллектив авторов, 2017
УДК 159.9:616-006

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

В.А. Чулкова[1,2,3], Т.Ю. Семиглазова[1,2], М.В. Вагайцева[1], А.П. Карицкий[1], Е.В. Демин[1], В.В. Федорова[2], К.А. Кондратьева[1], Е.В. Пестерева[1], А.М. Беляев[1,2]

Исследование эмоционального напряжения у онкологических больных и психологическая реабилитация

[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
[2] ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,
[3]ФГБУ ВПО СПбГУ,
Санкт-Петербург

Психологическая реабилитация – неотъемлемая часть реабилитации онкологического больного, направлена на адаптацию его к ситуации заболевания и способствует повышению качества жизни больного. Концептуальный подход в осмыслении ситуации онкологического заболевания как экстремальной и (или) кризисной и определение динамики психологического состояния больного позволяют дифференцированно подходить при оказании ему профессиональной психологической помощи. Анализируются результаты исследования эмоционального напряжения у онкологических больных, проведенного с помощью модифицированной шкалы самооценки уровня дистресса (IPOS). Выделены группы онкологических больных, наиболее остро нуждающихся в профессиональной психологической помощи. Излагаются результаты психологического исследования одной из таких групп – больных раком молочной железы.

Ключевые слова: психологическая реабилитация, онкологические больные, экстремальная и кризисная ситуация, переживание, эмоциональное напряжение, профессиональная психологическая помощь

Целью психологической реабилитации онкологического больного является адаптация его к ситуации заболевания, состоящая в возможности жить в условиях болезни независимо от ее течения [1, 2, 3]. В основе психологической реабилитации онкологического больного лежит концептуальный подход, сформированный в результате многолетнего опыта психологических исследований и психологического консультирования онкологических больных медицинскими психологами и сотрудниками НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, кафедры психологии кризисных и экстремальных ситуации СПбГУ и лаборатории клинической психологии НИПНИ им. В.М. Бехтерева. Сутью такого подхода является понимание онкологического заболевания как экстремальной и (или) кризисной жизненной ситуации [8]. Сверхсильные и мучительные переживания больного в ситуации онкологического заболевания создают угрозу его психической травматизации, согласно DSM-IV (1994 г.), ведущему критерию при диагностировании посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [5]. Таким образом, онкологическое заболевание проявляется не только на соматическом уровне, оно отражается на эмоциональном, психологическом и духовном уровнях больного, для которых характерны свои специфические проблемы и переживания. Психофармакологическая помощь, направленная на актуальное эмоциональное состояние пациента, как правило, носит кратковременный характер. При этом не происходит переживания травмирующей ситуации, которое необходимо для принятия больным злокачественного характера заболевания, и отсутствует осознание пациентом болезни на психологическом и духовном уровнях.

Психологические исследования онкологических больных указывают на то, что наиболее тяжелыми для пациента являются этапы диагностики и госпитализации в клинику [4, 8]. В это время происходит информирование его о злокачественном заболевании и необходимости подвергнуться длительному, мучительному и порой калечащему лечению. Резкое изменение в жизни человека, крушение жизненных планов, разрушение его относительно безопасной картины мира сопровождается сильными негативными переживаниями больного, вызывающими у него состояние чрезвычайного эмоционального напряжения. Как свидетельствуют исследования и наш опыт, этот период очень важен для дальнейшей психологической адаптации пациента [4, 8]. Мировой стандарт оказания психологической помощи в онкологии включает в себя психологическое сопровождение пациентов [6]. Одной из форм такого сопровождения является экстренная профессиональная психологическая помощь больному [7].

Материалы и методы

В 2016 г. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова было предпринято исследование уровня эмоционального напряжения пациентов, находящихся на этапах диагностики и госпитализации в стационар с целью выделения групп онкологических

больных, наиболее нуждающихся в психологической помощи. Следующий этап исследования включал в себя прицельное изучение содержания эмоционального напряжения у «лидирующих» по этому показателю групп больных.

Основой исследования является методика самооценки дистресса Международного общества психосоциальной онкологии (IPOS): на вертикальной шкале, выполненной в виде условного «градусника», пациенты самостоятельно отмечают субъективно оцениваемый ими уровень своего дистресса в связи с онкологическим заболеванием и изменениями, связанными с заболеванием. Максимальный уровень оценки равен восьми, минимальный равен нулю [9]. В модифицированной нами методике самооценки дистресса термин «дистресс» заменен термином «переживание», который показался более соответствующим нашему подходу и исследованию. В нашем варианте больные должны оценить уровень своих переживаний, связанных с болезнью, лечением и изменениями в жизни в связи с ними. Показатели от 1 до 6 баллов признаются относительно нормативными в ситуации лечения онкологического заболевания. Данные с нормативными показателями также подлежат анализу.

Результаты исследования и обсуждение

Обработано всего 4113 бланков пациентов, из них 2113 бланков в консультативно-диагностическом отделении и 2000 при госпитализации в стационар. В ходе исследования сопоставляются данные между группами пациентов, разделенных по признакам: амбулаторное или стационарное лечение, различные локализации, этапы заболевания, а также демографические признаки.

Результаты данных, собранных среди амбулаторных пациентов (n=2113), отражают следующую тенденцию: вненормативный уровень переживаний в связи с болезнью отмечает у себя 41% пациентов (средний возраст описываемой подгруппы 54,4 лет). При этом мужчин в данной группе 28% (57,8 лет), а женщин – 72% (53 года).

Распределение пациентов по возрасту показало, что 18% пациентов находятся в возрасте 19-40 лет, 44% — 41-60 лет, 25% — 61-70 лет и 13% пациентов старше 70 лет.

Процентное соотношение осознающих собственное эмоциональное напряжение и вытесняющих его среди мужчин — 66% (56,8 лет) и 34% (59,8 лет), среди женщин — 77% (53 лет) и 23% (52,8 лет). Процентное соотношение амбулаторных пациентов, отмечающих на шкале самооценки уровень переживаний вне нормы, по нозологиям распределяется следующим образом: молочная железа – 22%, гинекология – 18%, урология – 16%, неуточненные диагнозы – 13%, желудочно-кишечный тракт – 11%, легкие – 7%, соединительная ткань и кожа — по 5%, кости – 3%.

Результаты обработанных бланков, заполненных пациентами при поступлении (n=2000) в стационар, позволяют говорить о следующей, характерной также и для больных амбулаторно-диагностического отделения, тенденции: 44% пациентов при поступлении в стационар указывают на уровень переживаний вне нормы. Из них 34% больных признают высочайший уровень своих переживаний в связи с болезнью, а 10% пациентов полностью отрицают свои переживания по поводу болезни.

В группе больных с вненормативным уровнем переживаний 24% выборки составляют мужчины и 76% — женщины. При этом в группе мужчин высокий уровень переживаний отмечают 60% и отрицают какие-либо переживания 40% больных. Средний возраст мужчин с вненормативным уровнем переживаний при поступлении в стационар — 54,7 лет. В группе женщин высокий уровень переживаний при поступлении на лечение отмечают 82% больных и 18% пациенток отмечают нулевой показатель переживаний. Средний возраст женщин в данной группе 51,7 лет.

Анализ распределения данных по отделениям стационара показал, что из тех пациентов, которые отмечают вненормативный уровень переживаний, 21% поступает на отделение опухолей молочной железы, 16% — на отделение гинекологии, 10% – на отделение опухолей головы и шеи, 9% — на радиологическое отделение, по 8% – на отделения химиотерапии, торакальной хирургии и урологии, 7% – на отделение абдоминальной хирургии, 6% – на отделение высокодозной химиотерапии и 5% пациентов испытывают вненормативный уровень переживаний при поступлении в стационар отделения общей онкологии.

Результаты исследования уровня переживаний пациентов дневного стационара и родителей пациентов детского отделения с вышеуказанными данными не сопоставлялись.

В целом, результаты исследования эмоционального напряжения у пациентов амбулаторного этапа и стационара выявили общую тенденцию: для более 40% онкологических пациентов, обратившихся за медицинской помощью в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, характерен повышенный уровень переживаний, связанных с болезнью, лечением и изменениями в жизни в связи с ними. При этом мужчины реже женщин признают высокий уровень напряжения и чаще слабо дифференцируют свое эмоциональное состояние, либо вытесняют его. Эти данные соответствуют данным мировых исследований в психологии.

Обращает на себя внимание возрастное соотношение пациентов. Большинство из них находятся в возрасте, подразумевающем активное взаимодействие в семье и на работе. Принято считать, что эмоциональное напряжение является существенным фактором индукции в межличностном общении. Иными словами, эмоциональное напряжение пациента оказывает существенное влияние на его ближайшее окружение и может способствовать мифологизации рака, снижать эффективность профилактических мероприятий в области онкологии.

Как показало проведенное исследование, и на диагностическом этапе, и на этапе госпитализации в стационар, наибольшее число пациентов, оценивающих свои переживания, связанные с болезнью, лечением и изменениями в жизни в связи с ними, — это больные раком молочной железы (РМЖ). Иначе говоря, больные РМЖ более других больных нуждаются в психологической помощи. В связи с этим, больные РМЖ были дополнительно исследованы с помощью клинико-психологического метода — клинической беседы и экспериментально-психологического метода, включающего в себя известные психодиагностические тесты: тип отношения к болезни – ТОБОЛ (НИПНИ им. В.М. Бехтерева); Госпитальную шкалу тревоги и депрессии Зигмунда-Снеилза; Психологическую диагностику совладающего со стрессом поведения (НИПНИ им. В.М.Бехтерева); Шкалу базисных убеждений R. Janoff-Bulman в модификации М.А. Падун, А.В. Котельниковой.

В исследование включены 35 пациенток в возрасте от 32 до 66 лет (средний возраст — 51,5 года), находившихся на лечении в отделении опухолей молочной железы. На момент исследования 74,3 % больных находились в послеоперационном периоде. Больные испытывали разочарование в том, что диагноз подтвердился, а объем оперативного вмешательства в большинстве случаев не был ограниченным и заключался в удалении молочной железы. Они ожидали результатов гистологического исследования оперативного материала, на основании которого будет сформулирован окончательный диагноз, определен характер и длительность последующих методов лечения.

Наиболее часто встречающиеся реакции больных РМЖ при обнаружении заболевания: шок (54,8%), страх (19,4%), отрицание (16,1%). На существование психологического компонента, являющегося в определенной степени, по мнению больных, причиной болезни, указали 69,7% пациенток. Во время исследования 42,9% больных сообщили, что не испытывали страха, связанного с лечением и его осложнениями, у других – 57,1 % больных — присутствовало чувство страха, чаще связанного с ожиданием боли и изменения внешности.

Считали, что получали поддержку на этапе от обнаружения заболевания до поступления в стационар и она им помогала — 77,1% больных. Обычно поддержка носила социальный-бытовой характер и выражалась в том, что им помогали добраться до поликлиники или стационара, которые часто находились в другом городе, попасть на прием к врачу, найти место проживания в Санкт-Петербурге на время лечения и др. Но, как было сказано выше, 74,2 % больных испытывали шок и страх после того, как узнавали о своем диагнозе, и на этом этапе в необходимой мере психологической поддержки у них не было. Больные считали, что более всего их поддерживали друзья и дети, а они нуждались в психологической поддержке мужей и врачей.

Вся группа обследованных пациенток, в зависимости от их мнения о необходимости профессиональной психологической помощи, разделилась на три группы: первая группа (14 человек) – пациентки считали, что профессиональная психологическая помощь нужна, вторая группа (14 человек) – предполагали, что профессиональная психологическая помощь не нужна, третья группа (7 человек) – больные еще не определились в отношении необходимости профессиональной психологической помощи.

С помощью экспериментально-психологического метода были получены следующие данные. Применение методики ТОБОЛ показало, что среди обследованных пациентов наиболее часто встречаются эргопатический (85%) и сенситивный (25%) типы отношения к болезни, что свидетельствует, с одной стороны, об активности и стремлении больных справиться с болезнью и ее последствиями, а с другой — о их чувствительности и ранимости во всем, что связано с ней. Эти данные предполагают необходимость профессиональной психологической помощи больным. Достоверных различий между группами не было.

При исследовании тревоги и депрессии (госпитальная шкала) было получено достоверное различие ($p < 0,05$) средних значений выраженности тревоги в этих группах: наибольшее значение показателя тревоги выявлено в группе пациентов, которые ещё не определились в отношении необходимости помощи медицинского психолога, наименьшее – в группе пациентов, которые считают, что им профессиональная психологическая помощь не нужна.

Использование методики «Психологическая диагностика совладающего со стрессом поведения» показало достоверное различие ($p < 0,05$) средних значений по двум типам стратегий совладающего поведения: поиску социальной поддержки и положительной переоценке. По тому и другому виду стратегий совладающего поведения наибольшее среднее значение этих показателей выявлено в группе пациентов, которые считают, что им профессиональная психологическая помощь не нужна, наименьшее – в группе пациентов, которые ещё не определились в отношении необходимости помощи медицинского психолога.

При анализе средних значений баллов по каждой характеристике «Шкалы базисных убеждений» получается, что наименьшие средние значения соответствуют субшкалам «Справедливость» (21,8 баллов), «Убеждение о контроле» (26,6 баллов) и «Образ Я» (29,9 баллов). Полученные данные позволяют предположить, что именно эти базисные убеждения пострадали

при психической травме, связанной с онкологическим заболеванием, у исследуемой группы пациенток. Достоверных различий между больными трех групп не получено. Однако, наибольшее различие между средними значениями для трех групп, разделенных по принципу нуждаемости в профессиональной психологической помощи, выявлено для характеристики «Образ «Я».

Таким образом, исследование представлений больных РМЖ о психологической поддержке выявило, что больные нуждаются в психологической поддержке, но чаще всего она носит социально-бытовой характер. Пациенты считают, что окружающие не понимают их чувств, переживаний, сомнений и страхов, и они хотят, чтобы с ними об этом говорили, но психологическая поддержка со стороны ближайших родственников и лечащих врачей является недостаточной и неэффективной. Вместе с тем, больные в большинстве своем не рассматривают в качестве источника психологической поддержки профессиональную психологическую помощь и не воспринимают себя как активных участников процесса оказания им психологической поддержки.

В заключение, необходимо отметить, что есть убедительные доказательства, полученные в результате оценки уровня переживаний онкологических больных и исследования больных РМЖ с помощью клинико-психологического и экспериментально-психологического методов, того, что онкологическим больным нужна профессиональная психологическая помощь. Однако, существует и определенное противоречие между необходимостью получить профессиональную психологическую помощь и реальной готовностью обратиться за этой помощью. Это противоречие вполне закономерно и отражает существующие в настоящее время установки и мифы в нашем обществе относительно профессиональной психологической помощи, которые необходимо терпеливо преодолевать. Проведение же исследования эмоционального напряжения пациентов позволяет плодотворно решать три задачи в работе психологической службы – изучить общую ситуацию эмоционального напряжения онкологических больных, оказать экстренную психологическую помощь тем пациентам, которые в ней остро нуждаются, а также упрочить профессиональную взаимосвязь врача-онколога и медицинского психолога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карицкий А.П., Чулкова В.А., Пестерева Е.В., Семиглазова Т.Ю. Реабилитация онкологического больного как основа повышения качества его жизни // Вопросы онкологии. – 2015. – № 2. – С. 180-184.
2. Петров Н.Н. Вопросы хирургической деонтологии / Н.Н. Петров. — Ленинград: Наркомздрав СССР; Гос. ордена Ленина институт усовершенствования врачей им. С.М. Кирова, 1945. – 60 с.
3. Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Филатова Л.В. и др. Качество жизни – важный критерий эффективности таргетной терапии метастатического поражения скелета при раке молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2013. – Т. 1. – № 2. – С. 17–22.
4. Семиглазова Т.Ю., Ткаченко Г.А., Чулкова В.А. Психологические аспекты лечения онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2016. — № 4, спецвыпуск 1. – С. 54-58.
5. Тарабрина Н.В., Ворона О.В., Курчакова М.С. и др. Онкопсихология: посттравматический стресс у больных раком молочной железы. – М: Институт психологии РАН, 2010.
6. Холланд Дж., М. Ватсон М. Новый международный стандарт качества ухода за пациентами с онкологическими заболеваниями Международного общества психо-онкологии (IPOS): интеграция психо-социального аспекта в ежедневный уход // Материалы Международной школы психо-социальной онкологии «Психо-социальный подход в клинической онкологии: от науки к практике». – Москва, 2013. – С. 8-14.
7. Чулкова В.А., Пестерева Е.В. Врач и медицинский психолог: взаимодополняющие подходы при оказании психологической помощи онкологическому пациенту // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60. – № 2. – С. 94-98.
8. Чулкова В.А., Пестерева Е.В. Заболевание с витальной угрозой: и экстремальная ситуация, и психологический кризис // Учебник «Психология кризисных и экстремальных ситуаций: психическая травматизация и ее последствия» под ред. д. психол. н. Н.С. Хрусталевой. Глава 5. – СПб.: Из-во СПбГУ, 2014. – С.223-271.
9. http://www.ipos-society.org/

Поступила в редакцию 19.01.2017 г.

V.A. Chulkova[1,2,3], T.Yu. Semiglazova[1,2], M.V. Vagaitseva[1], A.P. Karitsky[1], E.V. Demin[1], V.V. Fedorova[2], K.A. Kondratieva[1], E.V. Pestereva[1], A.M. Belyaev[1,2]

Psychological rehabilitation and screening of emotional stress in cancer patients

[1]N.N. Petrov Research Institute of Oncology
[2]I.I. Mechnikov North-West State Medical University
[3]St. Petersburg State University
St.-Petersburg

Psychological rehabilitation is an integral part of rehabilitation of a cancer patient. Psychological rehabilitation is aimed at a patient adaptation in the situation of the disease and improvement his quality of life. Understanding of an oncological disease is extreme and (or) crisis situation and monitoring dynamics of the psychological statement of a patient allows using differentiated approach in the provision of professional psychological assistance. The modified scale of self-esteem level of distress (IPOS) was used for screening of mental and emotional stress of cancer patients. There were selected groups of cancer patients who were most in need of professional psychological assistance. Results of a psychological study of one of these groups — breast cancer patients — are presented.

Key words: psychological rehabilitation, cancer patients, extreme and crisis situation, emotion, emotional stress, professional psychological assistance

©Коллектив авторов, 2017
УДК 616-006.442

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

С.А. Кулева[1,2], С.В. Иванова[1], А.П. Карицкий[1], Д.А. Звягинцева[1]

Однофакторная линейная регрессионная модель лимфомы Ходжкина у подростков

[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
[2]ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
Санкт-Петербург

Целью настоящего исследования стала попытка оптимизации лечения пациентов в возрасте 10-18 лет с лимфомой Ходжкина на основе построения однофакторной линейной регрессионной модели.

Материал и методы. 106 пациентов в возрасте от 10 до 18 лет (средний возраст 14 лет) с верифицированной лимфомой Ходжкина включены в исследование. Основную часть больных составили пациенты с II (38 или 35,8%) и III (39 или 36,8%) стадиями заболевания. Чуть менее половины пациентов (46 или 43,4%) имели симптомы интоксикации, у 66 больных (62,3%) выявлена биологическая активность опухолевого процесса. Всем больным проводилась терапия по педиатрическим протоколам: по программе DAL-HD лечились 40 (38,8%) пациентов, СПбЛХ – 56 (54,3%) больных. Семи подросткам (6,8%) в качестве первой линии терапии была применена схема BEACOPP. С целью консолидации ремиссии 68 (66%) пациентов подверглись лучевой терапии по различным программам: радикальное облучение – 9 (13,2%), локальное – 38 (55,9%), локо-региональное облучение – 21 (30,9%) пациент.

Результаты. Общая 5-летняя выживаемость больных составила 89,5±3,4%, безрецидивная – 86±3,8%, бессобытийная – 78,5±4,4%, 10-летняя выживаемость соответствовала 85,7±4%, 81±5% и 76,9±4,6% соответственно. Регрессионному и дисперсионному анализу подверглись 25 факторов. Для предикторов с несколькими количественными значениями была определена оптимальная «точка отсечения», которая являлась критической. Были отобраны 6 детерминант, оказывающих наиболее существенное влияние на прогноз согласно p-значению: стадия III-IV (p=0,0160), наличие общих симптомов (p=0,023), число зон поражения более 5 (p=0,0108), размер конгломерата в максимальном измерении более 6 см (p=0,0007), поддиафрагмальная локализация (p=0,0433) и объем опухолевого поражения (p=0,0067). С полученными коэффициентами регрессии были созданы уравнения линейной регрессии. При проверке качества модели на всех позициях коэффициент детерминации R^2 оставался достаточно низким, расчетное значение критерия Фишера (F) было ниже критического (табличного). Подобные же исчисления были и с коэффициентом Стьюдента (t).

Заключение. С использованием регрессионного и дисперсионного анализов, проведенных в настоящем исследовании, удалось выделить факторы-предикторы, значимо ухудшающие прогноз лимфомы Ходжкина у подростков, однако, построенные уравнения регрессии не прошли оценку качества моделей, что не позволяет применять их для построения точечного и интервального прогнозов. В когорте пациентов, включенных в исследование, проводилась риск-адаптированная программа лечения, основанная на группе риска при стратификации. Негативные стороны результатов нашего исследования можно связать именно с уже подобранным объемом программы для этих больных. В свою очередь, наш анализ доказывает обоснованность подбора лечебных нагрузок (числа циклов полихимиотерапии, дозы лучевой терапии) в зависимости от группы риска, в которую стратифицирован подросток.

Ключевые слова: подростки, лимфома Ходжкина, однофакторная регрессионная модель

Подростки и молодые взрослые, страдающие раком, представляют собой особую группу среди онкологических больных [1]. В настоящее время в мире уделяется повышенное внимание проблемам лечения злокачественных опухолей у пациентов молодого возраста. В частности, в конце 90-х гг. прошлого века при слиянии нескольких «детских» групп в единую Группу по исследованию опухолей у детей (COG – Children's Oncology Group) появился Комитет, изучающий особенности терапии злокачественных опухолей у подростков и лиц молодого возраста. Одним из первых заболеваний, принципы лечения, ко-

торого подверглись тщательному анализу Комитета, стала лимфома Ходжкина (ЛХ) как самый распространенный злокачественный процесс у молодых пациентов, составляющий около 12% среди опухолей больных 15-29 лет.

В детской практике активно используется риск-адаптированная терапия, основным принципом которой является подбор терапевтического объема согласно наличию и числу прогностически неблагоприятных факторов [1, 7, 8, 10]. В детской онкологии разработана четкая система распределения больных лимфомой Ходжкина на группы риска. С ее помощью терапия осуществляется строго дозированно, что позволяет снизить риск отдаленных последствий, особенно в группе больных с благоприятным прогнозом. Благодаря этому происходит повышение клинической и социальной эффективности терапии, снижается уровень инвалидизации излеченных пациентов [7, 8, 10].

Для подростков ухудшающие прогноз факторы не определены и не существует каких-либо рандомизированных исследований, касающихся лечения ЛХ в данной возрастной когорте. Эта группа пациентов, течение заболевания у которых носит более агрессивный характер, оказалась не охваченной математико-статистическим анализом. Не вызывает сомнения тот факт, что выделение неблагоприятных факторов прогноза при однофакторном анализе даст более объективное представление о течении заболевания и выживаемости в этой когорте больных.

Цель исследования: попытка оптимизации лечения пациентов в возрасте 10–18 лет с лимфомой Ходжкина на основе построения однофакторной линейной регрессионной модели.

Материал и методы

106 пациентов в возрасте от 10 до 18 лет (средний возраст 14 лет) с верифицированной лимфомой Ходжкина включены в исследование. Мальчиков было 47 (44,3%), девочек – 59 (55,7%), соотношение по полу 1:1,3 (табл. 1).

Основную часть больных составили пациенты с II (38 или 35,8%) и III (39 или 36,8%) стадиями заболевания. Чуть менее половины пациентов (46 или 43,4%) имели симптомы интоксикации, у 66 больных (62,3%) выявлена биологическая активность опухолевого процесса. Преобладающим был гистологический вариант нодулярного склероза (84 пациента или 79,2%). Число зон поражения варьировало от 1 до 12, среднее значение 5. Средний относительный объем опухолевого поражения составил 134 см^3/м^2 [7; 541,6]. Стандартное распределение при этом было 101,3 см^3/м^2.

Всем больным проводилась терапия по педиатрическим протоколам: по программе DAL-HD лечились 40 (38,8%) пациентов, СПбЛХ – 56 (54,3%) больных [1, 7]. Семи подросткам (6,8%) в качестве первой линии терапии была применена схема BEACOPP. В общей сложности 106 подростков получили 375 курсов полихимиотерапии. Количество курсов варьировало от 1 до 6, в среднем — 4 цикла. С целью консолидации ремиссии 68 (66%) подростков подверглись лучевой терапии по различным программам: радикальное облучение – 9 (13,2%), локальное – 38 (55,9%), локо-региональное облучение – 21 (30,9%) пациент. Лучевая терапия не проводилась 38 больным, что составило 36,9% от всех больных.

Таблица 1. Характеристика подростков с ЛХ (*n* = 106)

Характеристика	Количество больных	
	абс.	%
Пол:		
мужской	47	44,3
женский	59	55,7
Стадия:		
I	5	4,7
II	38	35,8
III	39	36,8
IV	24	22,6
B-симптомы:		
есть (B)	46	43,4
нет (A)	60	56,6
«b»-симптомы		
есть (b)	66	62,3
нет (a)	40	37,7
Морфологический вариант:		
лимфоидное преобладание нодулярный склероз	4 84	3,8 79,2
смешанно-клеточный не определен	12 6	11,3 5,7

Выживаемость анализировалась по методу Каплана-Мейера, при этом рассчитаны показатели общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости [2].

Корреляционно-регрессионный анализ проводился для оценки связи фактора-предиктора и результативного признака (показателя выживаемости). Все предикторы кодированы или бинарно или имели несколько количественных значений [2]. С целью выявления критического значения количественных факторов (точки отсечения, cut-off point) был проведен ROC(Receiver Operating Characteristic операционная характеристика приемника)-анализ с подсчетом площади под кривой (AUC – Area Under Curve) [12].

Результаты исследования

Общая 5-летняя выживаемость больных составила 89,5±3,4%, безрецидивная – 86±3,8%, бессобытийная – 78,5±4,4%, 10-летняя выживаемость соответствовала 85,7±4%, 81±5% и 76,9±4,6% соответственно (рис. 1).

Эти результаты занимают промежуточное значение между выживаемостью у детей и молодых взрослых: общая 5-летняя выживаемость в «детской группе» составляет 95±2%, в группе молодых взрослых — 83±5%, безрецидивная — 91±3% и 71±7% соответственно и бессобытийная — 83±3% и 47±8% соответственно [1, 3].

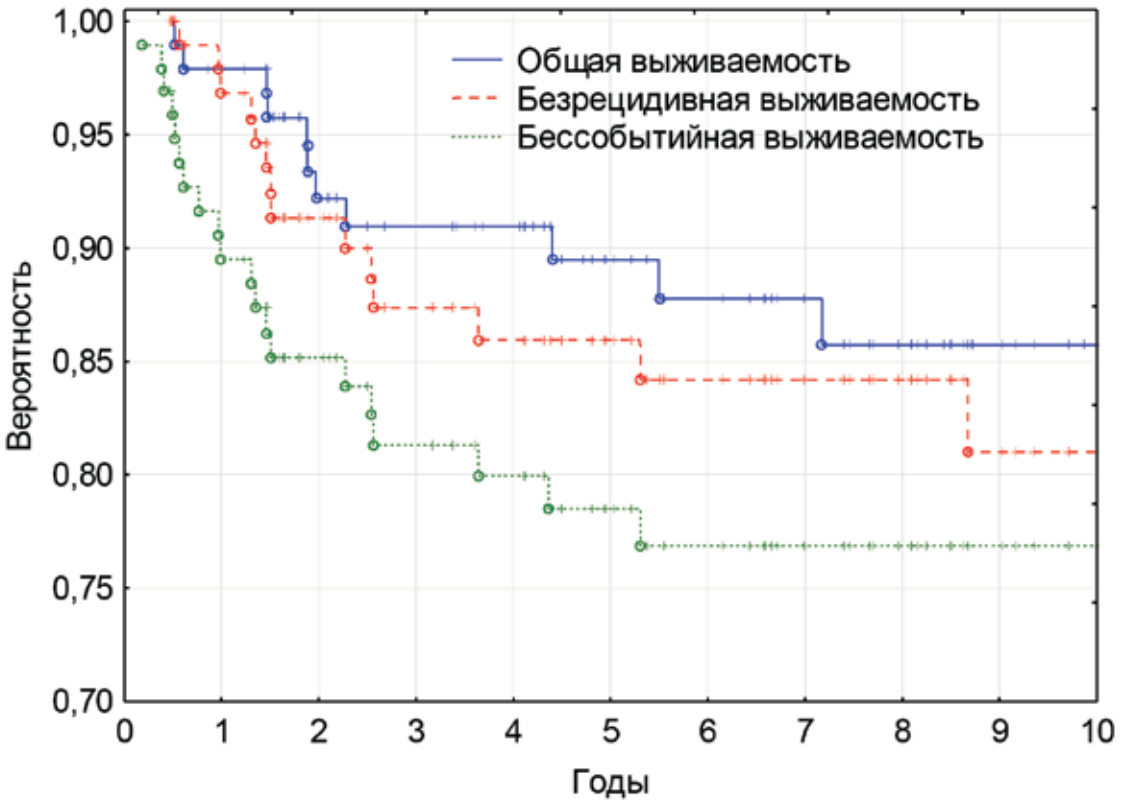


Рис. 1. Общая, безрецидивная и бессобытийная выживаемость пациентов с лимфомой Ходжкина

Парная регрессия и корреляция

Анализу подверглись 25 факторов. Для предикторов с несколькими количественными значениями была определена оптимальная «точка отсечения», которая являлась критической. Интеркоррелированные факторы исключены из обработки. Были отобраны 6 детерминант, оказывающих наиболее существенное влияние на прогноз согласно p-значению. Далее проводились операции лишь с этими факторами.

Стадия

На прогноз заболевания в нашем исследовании значимо влияли III и IV стадии. Это было подтверждено характеристической кривой ROC и оценкой площади под ней, которая оказалась равной 0,724 (p=0,0026, индекс Юдена 0,3030).

В табл. 2 показана статистика проведенного регрессионного анализа.

Общие симптомы

Наличие общих симптомов в однофакторном анализе также имело влияние на прогноз (табл. 2).

Коэффициенты регрессии представлены в табл. 3.

Число зон поражения

Проведенный ROC-анализ показал, что критическим показателем числа зон поражения, значимо ухудшающим прогноз лимфомы Ходжкина у подростков является число более 5. AUC составила 0,724, p=0,0010, индекс Юдена 0,1818.

Создание однофакторной регрессионной модели доказало наличие значимого влияние данного предиктора на показатели выживаемости (табл. 4).

Размер конгломерата

Размер наибольшего конгломерата лимфатических узлов более 6 см значимо ухудшает прогноз заболевания у подростков с лимфомой Ходжкина: AUC при этом составляет 0,817, p=0,0079, индекс Юдена 0,4118.

В табл. 5 представлены коэффициенты парной регрессии данного фактора.

Поддиафрагмальная локализация

Поддиафрагмальная локализация поражения значимо ухудшала прогноз лимфомы Ходжкина у подростков (табл. 5).

Для составления уравнения регрессии были использованы коэффициенты табл. 6.

Таблица 2. Коэффициенты парной регрессии параметра «стадия» и выживаемости

Коэффициенты регрессии	B-параметры	Стандартная ошибка B	t(96)	p
Y-пересечение	-0,130952	0,104053	-1,25851	0,2112
Стадия (III-IV)	0,154762	0,063158	2,45040	0,0160

Таблица 3. Коэффициенты регрессии между наличием общих симптомов и отдаленными результатами

Параметр	B-параметры	Стандартная ошибка B	t(93)	p
Y-пересечение	-0,097985	0,097984	-1,00002	0,3198
Общие симптомы	0,151557	0,065591	2,31062	0,023

Таблица 4. Коэффициенты регрессии для уравнения линейной модели зависимости прогноза от числа зон поражения

Параметр	B-параметры	Стандартная ошибка B	t(93)	p
Y-пересечение	-0,120167	0,096289	-1,24798	0,2151
Количество пораженных зон	0,180773	0,069567	2,59855	0,0108

Таблица 5. Коэффициенты парной регрессии зависимости прогноза от значения размера конгломерата лимфатических узлов

Параметр	B-параметры	Стандартная ошибка B	t(93)	p
Y-пересечение	-0,200359	0,095818	-2,09105	0,0392
Размер конгломерата	0,219227	0,062822	3,48966	0,0007

Таблица 6. Коэффициенты линейной модели зависимости прогноза от поражения лимфатических узлов

Параметр	B-параметры	Стандартная ошибка B	t(93)	p
Y-пересечение	-0,077269	0,099674	-0,77521	0,4401
Поражение парааортальн. лимф. узлов	0,133872	0,065350	2,048533	0,0433

Таблица 7. Параметры для уравнения линейной модели зависимости прогноза от объема опухолевого поражения

Параметр	B-параметры	Стандартная ошибка B	t(93)	p
Y-пересечение	0,036364	0,041386	0,878648	0,3817
Объем	0,172939	0,062479	2,767966	0,0067

Таблица 8. Показатели корреляции и линейного уравнения регрессии

Фактор	Коэффициент детерминации	Скорректированный коэффициент детерминации	Расчетное значение критерия Фишера	P	Уравнение регрессии
Стадия (III-IV)	0,0654839695	0,05543541	6,51675195	0,0123147313	$\bar{y}$ = -0,130952 + 0,154762[стадия]
Общие симптомы (B)	0,0542914427	0,0441225335	5,33896424	0,023064604	$\bar{y}$ = -0,097985 + 0,151557[B]
Число зон поражения (>5)	0,0676921476	0,057667332	6,75245812	0,0108860265	$\bar{y}$ = -0,120167 + 0,180773[число]
Размер конгломерата (>6 см)	0,115782391	0,106274674	12,1777289	0,000741147494	$\bar{y}$ = -0,200359 + 0,219227[размер]
Поражение парааортальных лимфоузлов	0,0431753033	0,0328868657	4,19648784	0,0433260128	$\bar{y}$ = -0,077269 + 0,133872[парааорт. лимф.]
Объем опухолевой массы	0,0706289834	0,0606357467	7,0676784	0,00924076047	$\bar{y}$ = 0,036364 + 0,172939[Объем]

Объем опухолевого поражения

Пороговым значением объема опухолевого поражения, существенно ухудшающим прогноз заболевания, оказался объем 122,7 см^3/м^2. AUC составила 0,717, p=0,0010, индекс Юдена 0,4113

Парный регрессионный анализ показал, что взаимосвязь между зависимым и независимым факторами статистически достоверна (табл. 7).

В табл. 8 приведены результаты регрессионного и дисперсионного анализов с оцениваемыми факторами, а также уравнения регрессии в соответствии с вычисленными коэффициентами из табл. 2–7.

При проверке качества модели на всех позициях коэффициент детерминации R^2 оставался достаточно низким, расчетное значение критерия Фишера (F) было ниже критического (табличного). Подобные же исчисления были и с коэффициентом Стьюдента (t).

Обсуждение

Сейчас уже неоспорим тот факт, что результат лечения больных онкологическими заболеваниями подростков значительно хуже, чем пациентов детского и пожилого возраста. И хотя общая выживаемость у пациентов с опухолями

резко возросла в последние годы, результаты у подростков оказались менее впечатляющими. В 70-х гг. прошлого столетия цифры общей выживаемости больных раком подростков были выше, чем у детей и пожилых пациентов, однако это преимущество снижалось в течение последующих двадцати лет и было утеряно в середине 90-х гг. Популяционный анализ эффективности лечения злокачественных опухолей в США за последнюю четверть века показал, что при более высоких темпах роста заболеваемости раком у подростков и молодых взрослых в возрасте от 15 до 45 лет значительных успехов в улучшении выживаемости в этой возрастной категории не достигнуто [3]. В частности, среднегодовое улучшение 5-летней выживаемости превысило 1,5% у детей младше 15 лет и взрослых старше 50 лет. Однако у лиц в возрасте 15-24 лет улучшение отмечено в среднем менее чем на 0,5%. Причины различий в результатах лечения подростковой и других возрастных групп не совсем ясны [6].

Не существует каких-либо рандомизированных исследований, касающихся подростков с ЛХ. За последние 15 лет опубликовано 79 результатов исследований, но только в 7 из них речь шла о подгруппе подросткового возраста. В двух из них результаты лечения резко отличались от результатов общей когорты больных (табл. 9). В кооперированном исследовании Станфордского университета, онкологического института Дана Фабер и госпиталя св. Иуды была выделена подгруппа с I-II стадиями без массивного поражения и наличия B-симптомов, которая составляла треть от всех пациентов. Больные получали 4 цикла VAMP (винбластин, доксорубицин, метотрексат, преднизолон) с облучением зон поражения. Пятилетняя общая и бессобытийня выживаемость составили 100% и 97% соответственно [4]. Небольшие различия касались возрастных периодов (табл. 8). Немецко-Австрийский протокол был адаптирован для всех стадий. В 1990 г. он подвергся модификации с уменьшением кумулятивной дозы прокарбазина у мальчиков с целью снижения риска развития в отдаленном периоде бесплодия [9]. Не было выявлено различий в результатах лечения по возрастным периодам (до 10 лет, 10-15 лет и старше 15 лет) [5, 10]. Французская группа в лечении лимфомы Ходжкина использовала новую комбинацию VBEP (винбластин, блеомицин, этопозид, преднизолон) без антрациклинов и алкилирующих препаратов с последующим облучением зон поражения при «хорошем» ответе в дозе 20 Гр. При «плохом» ответе к данной комбинации была добавлена полихимиотерапия по схеме OPPA в качестве второй линии. Бессобытийная выживае-

Табл. 9. Основные публикации, касающиеся больных лимфомой Ходжкина подросткового возраста

Автор	Выборка	Число случаев	Подростки	Лечение	Стадия	Результаты лечения	Результаты лечения у подростков	Анализ
Westergaard T. et al. (1997) [109]	Взрослые	229	16-26 лет – 74 пациента	ChlVPP±ЛТ	I-IV	5-летняя DFS/OS: 73,1%/74,4%	5-летняя DFS/OS: 82,4%/86%	В возрасте 16-26 лет OS была выше (p=0,030)
Landman-Parker J. et al. (2000) [66]	Дети	179	14-20 лет – 103 пациента	8 циклов MOPP-AVBD±ЛТ	IIB-IV	EFS/OS ПХТ+ЛТ:80,9%/87% ПХТ:79%/96%	EFS:72%	Возраст старше 13 лет ассоциирован с худшей EFS (p=0,006)
Calza L. et al. (2003) [28]	Дети	578	15-18 лет – 138 пациентов	Мальчики: 2 цикла OEPA + 2-4 цикла COPP + IFRT 20-25 Гр Девочки: 2 цикла OPPA + 2-4 цикла COPP + IFRT 20-25 Гр	I-IV	5-летняя EFS/OS: 91%/98%	5-летняя EFS/OS: 92%/97%	Возраст не являлся значимым фактором прогноза
O'Leary M. et al. (2006) [81]	Дети	110	13-20 лет – 56 пациентов	4 цикла VAMP + IFRT 15-25,5 Гр	I-II	5-летняя EFS/OS: 93%/99%	5-летняя EFS/OS: 92%/100%	Возраст не являлся значимым фактором прогноза
McMahon B. (1957) [75]	Дети	72	15-19 лет – 40 пациентов	3-6 циклов MOPP или 3 цикла CVPP + ЛТ 35-40 Гр или IFRT 40 Гр	IA-IIB	5-летняя EFS/OS: 87,6%/91,6%	12-летняя EFS/OS: 88%/92,4%	Возраст не являлся значимым фактором прогноза
Goldin L.R. et al. (2004) [46]	Дети	829	15-19 лет – 328 пациентов	4-6 циклов COPP/ABV или 2 интенсивных цикла с ГМ-КСФ ± LD IFRT	I-IV	3-летняя EFS/OS: 87%/95%	-	-
Kulyova S.A., Kolygin B.A. (2011) [65]	Дети	60	10-18 лет – 54 пациента	2-6 альтернирующих циклов VBVP/ABVD + IFRT 25-36 Гр	I-IV	5-летняя EFS/OS: 82,8%/91,3%	-	Возраст 10 лет и старше являлся одним из неблагоприятных факторов прогноза

мость пациентов до 9 лет составила 96%, в группе старше 9 лет – 87%, однако, различия были не достоверны и в многофакторный анализ как значимый предиктивный фактор возраст не попал [8]. L. Yung и соавт. (2004) провели ретроспективный анализ исследования выживаемости подростков с лимфомой Ходжкина [11]. В базе данных Британской национальной группы по исследованию лимфом оказались сведения о 209 больных в возрасте 15-17 лет, леченных в 1970-1997 гг. по взрослым протоколам. Пятилетняя бессобытийная выживаемость для всех стадий составила 50%. В то время как бессобытийная выживаемость детей, леченных по педиатрическим протоколам, колебалась по сведениям различных исследователей от 79% до 86%. Авторы пришли к выводу, что плохие результаты, вероятнее всего, связаны с лечением по принципам, принятым во взрослой онкологии, и с отсутствием стратификации на группы риска, как это принято в детской практике.

С использованием регрессионного и дисперсионного анализов, проведенных в настоящем исследовании, удалось выделить факторы-предикторы, значимо ухудшающие прогноз лимфомы Ходжкина у подростков, однако, построенные уравнения регрессии не прошли оценку качества моделей, что не позволяет применять их для построения точечного и интервального прогнозов. В когорте пациентов, включенных в исследование, проводилась риск-адаптированная программа лечения, основанная на группе риска при стратификации. Негативные стороны результатов нашего исследования можно связать именно с уже подобранным объемом программы для этих больных, что нивелировало отдаленные последствия терапии. В свою очередь, наш анализ доказывает обоснованность подбора лечебных нагрузок (числа циклов полихимиотерапии, дозы лучевой терапии) в зависимости от группы риска, в которую стратифицирован подросток.

Создание современных протоколов терапии лимфомы Ходжкина у подростков, проведение мультицентровых исследований позволят со временем добиться лучших результатов выживаемости и снижения частоты отдаленных последствий у больных в возрасте 10-18 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колыгин Б.А., Кулева С.А. Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина. – СПб.: Гиппократ, 2009. – 208 с.
2. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб: ВМедА, 2002. — 266 с.
3. Bleyer A., O'Leary M., Barr R., Ries L. Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000 // National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda, MD. — 2006. – 218 p.
4. Donaldson S.S., Hudson M.M., Lamborn K. et al. VAMP and low-dose, involved-field radiation for children and adolescents with favorable, early-stage Hodgkin's disease: results of prospective clinical trial // J. Cln. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 3081-3087.
5. Dörffel W., Rühl U., Lüders H. et al. Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: final results of the multinational trial GPOH-HD95 // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 20. — 31(12). – P. 1562-1568.
6. Herbertson R.A., Evans L.S., Hutchinson J. et al. Poor outcome in adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma // Int. J. Oncol. – 2008. – Vol. 33. – № 1. – P. 145-151.
7. Kulyova S., Kolygin B. Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: a Saint Petersburg Hodgkin's Lymphoma Group Study // J. Oncol. – 2011. –http://dx.doi.org/10.1155/2011/958435.
8. Landman-Parker J., Pacquement H., Leblanc T. et al. Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy – results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90 // J. Clin. Oncol. — 2000. – Vol. 18. – № 7. — P. 1500-1507.
9. Schellong G., Pötter R., Brämswig J.H. et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian Multicenter Trial DAL-HD-90 // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – № 12. – P. 3736-3744.
10. Schellong G. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German-Austrian Study-Group since 1978 // Ann. Oncol. – 1996. – Vol. 7. – № 4. – P. 67-72.
11. Yung L., Smith P., Hancock B.W. et al. Long-term outcome in adolescents with Hodgkin lymphoma: poor results using regimens designed for adults // Leuk. Lymphoma. – 2004. – Vol. 45. – P. 1579–1585.
12. Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine // Clin. Chemistry. – 1993. – Vol. 39. – P. 561-577.

Поступила в редакцию 16.01.2017 г.

S.A. Kuleva[1,2], S.V. Ivanova[1], A.P. Karitsky[1], D.A. Zvyagintseva[1]

Single-factor linear regression model of Hodgkin's lymphoma in adolescents

[1]N.N. Petrov Research Institute of Oncology
[2]Saint Petersburg State Pediatric Medical University
St. Petersburg

With the use of regression and dispersion analyzes conducted in this study it was possible to identify predictive factors that significantly worsen the prognosis of Hodgkin's lymphoma in adolescents however constructed regression equations did not pass the quality assessment of the models, which did not allow them to be used for the construction of point and interval predictions. In a cohort of patients enrolled in the study a risk-adapted treatment program based on the risk group for stratification was conducted. Negative aspects of the results of our study could be related to the already selected volume of the program for these patients. In turn our analysis proves the validity of the selection of therapeutic loads (a number of cycles of polychemotherapy, doses of radiation therapy) depending on the risk group, into which the adolescent is stratified.

Key words: adolescents, Hodgkin's lymphoma, single-factor regression model

©Коллектив авторов, 2017
УДК 616-006.441

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

Л.В. Филатова[1,2], Е.В. Харченко[1], С.М. Алексеев[1], И.С. Зюзгин[1], А.С. Артемьева[1], М.С. Моталкина[1], И.В. Ишматова[1], П.С. Шило[1], Т.Ю. Семиглазова[1,2]

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в лечении прогностически неблагоприятных форм диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы

[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
[2] ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,
Санкт-Петербург

В настоящее время единого подхода в лечении агрессивной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (Double-HIT и Triple-HIT) не существует. Накопленные мировые данные остаются противоречивыми и, учитывая неблагоприятный прогноз в данной подгруппе, высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток в 1 линии лечения является терапевтической опцией.

Ключевые слова: В-клеточная лимфома, химиотерапия, трансплантация

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДККЛ) представляет собой гетерогенную группу злокачественных лимфом, различающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу [1,3]. ДККЛ характеризуется агрессивным течением, высокой частотой выявления на III-IV стадиях заболевания, низкой эффективностью стандартной химиотерапии, быстрым прогрессированием, неудовлетворительными показателями многолетней выживаемости.

Чувствительность к химиотерапии и прогноз зависят от ряда факторов, в том числе от наличия или отсутствия экспрессии белков c-myc и bcl-2 и/или bcl-6, а также транслокации одноименных генов [2].

Новая классификация опухолей лимфатической ткани выделяет в рамках ДККЛ отдельную подгруппу лимфом высокой степени злокачественности: диффузные В-клеточные крупноклеточные лимфомы с перестройками в генах MYC, BCL-2 или BCL-6, получившие название “Double-HIT” лимфом, при перестройках во всех трех генах MYC, BCL-2 и BCL-6 – “Triple-HIT” лимфомы.

Группа с перестройкой гена MYC отличается высокой пролиферативной активностью, резистентным течением; 2-летняя общая выживаемость пациентов в этой группе составляет 35% в сравнении с 61% в FISH-негативной группе [10]. Ген BCL2 угнетает апоптоз, и при его дисрегуляции повышается длительность клеточного цикла [11]. Гиперэкспрессия BCL6 приводит к дисрегуляции других генов, таких как P53, что, в свою очередь, приводит к угнетению апоптоза клеток с поврежденной ДНК [12].

В то же время, наличие экспрессии белков c-myc, bcl-2 и/или bcl-6 не всегда ассоциировано с наличием транслокации одноименных генов, что определяет лучший прогноз по сравнению с подгруппой Double-HIT и Triple-HIT лимфом [13].

В настоящее время результаты лечения лимфопролиферативных заболеваний значительно улучшились, однако 30-40% больных ДККЛ остаются резистентными к проводимой терапии и быстро прогрессируют. В попытке увеличить показатели безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) были предложены новые стратегии, в том числе ранняя интенсификация лечения в виде проведения курса высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток в первой линии терапии у определенной категории больных с прогностически неблагоприятными подвариантами неходжкинских лимфом [2, 3].

Цель исследования: оценка эффективности применения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в лечении прогностически неблагоприятных форм диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы.

Материалы и методы

В отделении онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга НИИ онкологии им Н.Н. Петрова в период с января 2014 по декабрь 2016 года проведено лечение 23 пациентов с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой.

Диагноз диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы был установлен на основании иммуногистохимического исследования гистологического материала. Всем пациентам было выполнено FISH-исследование.

По результатам FISH-исследования с зондами c-myc, bcl-2, bcl-6 (break-apart) пациенты были разделены на следующие группы:

– Triple-HIT — 2 пациента
– Double-HIT – 21 пациент, из них
  - c-myc, bcl-2 (+) – 11 пациентов;
  - c-myc, bcl-6 (+) – 10 пациентов.

Группу сравнения составили пациенты с установленным диагнозом ДККЛ, которые получали лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в период 2010 – 2013 год. FISH-исследование было выполнено ретроспективно по архивным материалам с использованием тканевых матриц:

– Triple-HIT — 2 пациента
– Double-HIT — 9 пациентов, из них:
  - c-myc, bcl-2 (+) – 5 пациента;
  - c-myc, bcl-6 (+) – 4 пациента.

Анализ медицинской документации показал, что всем пациентам в группе сравнения проводились CHOP-подобные схемы.

С целью индукции ремиссии заболевания в качестве терапии первой линии использовались стандартные схемы химиотерапии в сочетании с препаратом моноклональных антител к CD20 ритуксимабом:

– EPOCH-R (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон, этопозид).

Каждому пациенту было проведено по 6 курсов химиотерапии с 21-дневным интервалом.

Анализ медицинской документации показал, что всем пациентам в группе сравнения проводилась в качестве первой CHOP-подобная химиотерапия.

Для мобилизации стволовых кроветворных клеток (СКК) в периферическую кровь использовались различные мобилизационные режимы [7]:

– DHAP (цитарабин, цисплатин, дексаметазон) + Г-КСФ (5 мкг/кг/сут);
– пэгфилгастрим (6 мг/сут) + мозобил (0,24 мг/кг/сут).

Аферез СКК проводился клеточными сепараторами Cobe Spectra, Spectra Optia. Мобилизация и аферез СКК были успешными у 100% пациентов. Среднее количество стволовых клеток, собранных в исследуемой группе, составило $9{,}1 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг массы тела пациента.

Высокодозная химиотерапия проводилась по схеме LEAM(-R), включавшей ломустин, цитарабин, этопозид, мелфалан. Реинфузия стволовых клеток проводилась на 7 день от начала высокодозной химиотерапии (день 0 — трансплантации костного мозга).

Основным методом оценки эффективности терапии была компьютерная томография, которая проводилась через 3 недели после окончания стандартной химиотерапии (перед ВДХТ), через 3 недели после химиотерапии DHAP-R и через 3 месяца после высокодозной химиотерапии [5].

После проведения стандартных курсов химиотерапии полный ответ был достигнут у 50% пациентов; частичный ответ у 33% пациентов; стабилизация процесса у 17% пациентов.

После проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток количество пациентов с полным ответом увеличилось до 83% пациентов.

Общая двухлетняя выживаемость в группе пациентов, получивших ВДХТ, составила 67%, в группе пациентов, пролеченных в стандартном режиме – 17%. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в исследуемой группе составила 54%, в группе пациентов, получивших стандартную терапию – 9%.

Токсичность стандартной и высокодозной химиотерапии оценивалась по влиянию на клеточный состав крови (агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения) и наличию инфекционных осложнений (нейтропеническая лихорадка, пневмония, сепсис).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, получивших ВДХТ

Клиническая характеристика	Пациенты (n)	(%)
Общее число пациентов	23	100
мужчин женщин	11 12	48 52
Возраст в годах	18 — 62 (среднее 39,5)	
Молекулярно-генетический подтип:		
Double-HIT	21	91
Triple-HIT	2	9
Стадия (Ann Arbor): I II III IV	 1 1 1 17	 4 4 4 88
Экстранодальное поражение: без поражения 1 экстранодальное поражение > 1 экстранодального поражения	 5 3 15	 22 13 62
Наличие образований >10 см («bulky»): ⩾ 10 см < 10 см	 8 15	 35 65
Наличие B-симптомов: есть нет	 13 10	 56 44
Нодальные поражения: внутригрудные лимфатические узлы абдоминальные лимфатические узлы лимфатические узлы шеи тазовые лимфатические узлы	 16 11 17 9	 70 48 88 39
Наличие повышения уровня ЛДГ есть нет	 20 4	 87 13
Общее состояние (ECOG): <2 ⩾ 2	 11 13	 48 52

Таблица 2. Эффективность стандартной и последующей ВДХТ (%)

	Полный ответ	Частичный ответ	Стабилизация
Стандартная химиотерапия	50%	33%	17%
ВДХТ	83%	17%	-

При проведении стандартных курсов химиотерапии агранулоцитоз наблюдался у 50% пациентов, тромбоцитопения тяжелой степени у 33%, анемия тяжелой степени у 17% пациентов.

В двух случаях были отмечены эпизоды нейтропенической лихорадки, средней продолжительностью 3 суток.

В 20% случаев лечение осложнилось развитием пневмонии.

При проведении высокодозной химиотерапии у всех пациентов выявлена гематологическая токсичность различной степени: нейтропения и тромбоцитопения тяжелой степени в 100% случаях, тяжелая анемия у 50% пациентов.

Средняя продолжительность нейтропении IV степени при проведении высокодозной химиотерапии (соответствует среднему времени до приживления трансплантата) составила 8 дней, продолжительность тромбоцитопении — 10 дней.

Увеличилась частота инфекционных осложнений: нейтропеническая лихорадка была выявлена у 11 пациентов. У 6 пациентов диагностирована пневмония.

Сроки восстановления гемопоэза после трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток:

Лейкоциты >1,0 x10^9/л – день +10

Нейтрофильные гранулоциты (палочкоядерные + сегментоядерные) > 0,5 x10^9/л – день +10

Тромбоциты >20* x10^9/л – 13/10/2015, день +14

Тромбоциты >50* x10^9/л – 21/10/2015, день +16

*не в результате трансфузии.

Значимой нефротоксичности при проведении ВДХТ не наблюдалось. У 2 пациентов было выявлено повышение уровня креатинина до 110-120 мкмоль/л.

Результаты

Double-hit/Triple-hit лимфомы являются редким подтипом ДККЛ с неблагоприятным прогнозом. Распространенная стадия, поражение костного мозга, высокий уровень ЛДГ часто ассоциированы с агрессивным течением заболевания. По-прежнему клинические подходы в лечении данной подгруппы остаются неоднозначными, но очевидной является необходимость в ранней интенсификации лечения. У пациентов с рецидивом/первично-резистентными ДККЛ высокодозная химиотерапии с последующей аутоТГСК входит в стандарт терапии [4, 5, 8]. Ряд авторов указывает на эффективность проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутоТГСК в группе пациентов с первичными ДККЛ, стратифицированных в группу высокого риска, в частности DOUBLE-HIT и TRIPLE-HIT лимфом [14].

Полученные нами предварительные данные частоты полного ответа демонстрируют возможность улучшения результатов лечения этой прогностически неблагоприятной подгруппы больных за счет широкого внедрения в программы терапии высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых кроветворных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bolanos-Meade J., Garrett-Mayer E., Luznik L. et al. Induction of autologous graft-versus-host disease: results of a randomized prospective clinical trial in patients with poor risk lymphoma // Biol. Blood. Marrow Transplant. – 2007. – Vol. 10. – №13. – P. 1185 – 1191.
2. Greb A., Bohlius J., Schiefer D. et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) in adults // PubMed Health. – 2010.
3. Linch D. C., Yung L., Smith P. et al. Final analysis of the UKLG LY02 trial comparing 6-8 cycles of CHOP with 3 cycles of CHOP followed by a BEAM autograft in patients <65 years with poor prognosis histologically aggressive NHL: research paper // British Journal of Haematology. – 2010. – Vol. 149. – № 2. – P. 237– 243.
4. Gunnellini M., Emili R., Coaccioli S. et al. The Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma // Advances in Hematology. – 2011. – Vol. 2012.
5. Philip T., Guglielmi C., Hagenbeek A. et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma // New England Journal of Medicine. – 1995. – Vol. 333. – № 23. – P. 1540 – 1545.
6. Shipp M.A., Harrington D. P., Andersen J.R. et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma // New England Journal of Medicine. – 1993. – Vol. 329. – № 14. – P. 987–994.
7. Tilly H., Dreyling M. Di use large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. – 2010. – Vol. 21. – № 5. – P. 172–174.
8. Ulrich J.M. Mey, Vandana Jha, John W. Strehl et al. // High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma // GMS German Medical Science. – 2007. – Vol. 5. – P. 1612.
9. Yin J., Wei J., Xu J.H. et al. Autologous stem cell transplantation as the first-line treatment for peripheral T cell lymphoma: results of a comprehensive meta-analysis // Acta Haematol. – 2014. – Vol. 2. – № 131. – P. 114 – 125.
10. Adhikary S., Eilers M. Transcriptional regulation and transformation by Myc proteins // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2005. – Vol. 6. – P. 635-645.
11. Korsmeyer S.J. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death // Blood. – 1992. – Vol. 80. – P. 879-886.
12. Phan R.T., Dalla-Favera R. The BCL6 proto-oncogene suppresses p53 expression in germinal-centre B cells // Nature. – 2004. – Vol. 432. – P. 635-639.
13. Deborah M. Stephens, John W. Sweetenham. Clinical Controversies of Double-Hit Lymphoma // AJHO. – 2015. – Vol. 11. – № 4. – P. 10-16.
14. Sarkozy C., Traverse-Glehen A., Coiffier B. Double-hit and double-protein expressor lymphomas: agressive and refractory lymphomas// Lancet Oncol. – 2015. – Vol. 16 (15). – e555-67. – doi: 10.1016/S1470-2045(15)00005-4.

Поступила в редакцию 20.01.2017 г.

L.V. Filatova[1,2], E.V. Kharchenko[1], S.M. Alekseev[1], I.S. Zyuzgin[1], A.S. Artemieva[1], M.S. Motalkina[1], I.V. Ishmatova[1], P.S. Shilo[1], T.Yu. Semiglazova[1,2]

Prospects for high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in the first line of therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphomas

[1]N.N. Petrov Research Institute of Oncology,
[2]I.I. Mechnikov North-West State Medical University,
St. Petersburg

Currently there is no single approach to treatment for aggressive diffuse large-cell B-cell lymphoma (Double-HIT and Triple-HIT). Accumulated world data remain controversial and, given the unfavorable prognosis in this subgroup, high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line of treatment is a therapeutic option.

Key words: B-cell lymphoma, chemotherapy, transplantation

©Коллектив авторов, 2017
УДК 618.11-006:615.28

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

В.Г. Беспалов[1,2], И.К. Альвовский[1,2], Г.В. Точильников[1,2], Е.А. Вышинская[1], А.Л. Семёнов[1,2], И.Н. Васильева[1,2], А.Н. Стуков[1], К.Ю. Сенчик[1], О.А. Беляева[1], Г.С. Киреева[1], Л.А. Красильникова[1], В.А. Александров[1,2], Н.Н. Хромов–Борисов[3], Д.А. Бараненко[2], А.М. Беляев[1,4]

Гармонизированный статистический анализ эффективности режимов интраперитонеальной химиотерапии препаратом диоксадэт на модели асцитного рака яичника

[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
[2]Университет ИТМО,
[3]ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России,
[4]ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,
Санкт-Петербург

Проведено сравнительное статистическое исследование результатов восьми независимых экспериментов по изучению эффективности интраперитонеальной химиотерапии. Изучены режимы инъекционной внутрибрюшинной (в/б) химиотерапии (ИВХ), нормо– и гипертермической химиоперфузии (НИПХ и ГИПХ) препаратом диоксадэт на модели перевиваемого асцитного рака яичника (РЯ) у 288 крыс самок Вистар. Перевивку РЯ осуществляли в/б в количестве 1×10^7 опухолевых клеток, интраперитонеальную химиотерапию проводили однократно через 48 часов после трансплантации опухоли. Диоксадэт вводили в максимально переносимых дозах в/б: при ИВХ с помощью шприца в дозе 1,5 мг/кг массы тела; при НИПХ и ГИПХ раствор с цитостатиком прокачивали через брюшную полость специальным насосом соответственно в дозе 30 мг/кг при температуре 36,5–37,5°С и 15 мг/кг при температуре 40,5–41,5°С. В контрольных группах крысам в/б аналогичными путями вводили физиологический раствор. Противоопухолевые эффекты лечения оценивали по увеличению средней продолжительности жизни крыс. Для статистического анализа использован принцип гармонизации статистических доказательств и предсказаний. В контрольной группе с инъекционным в/б введением физиологического раствора средняя продолжительность жизни составила 15 дней, 95% доверительный интервал (ДИ) от 12 до 19. По сравнению с данным контролем воздействие ИВХ, НИПХ и ГИПХ увеличивало среднюю продолжительность жизни соответственно на 85, 97 и 202% ($p<0.001$ для всех трех случаев). Таким образом, наиболее эффективным режимом интраперитонеальной химиотерапии является ГИПХ с диоксадэтом.

Ключевые слова: интраперитонеальная химиотерапия, нормотермическая и гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия, рак яичника, диоксадэт

Рак яичника (РЯ) находится на пятом месте в общей структуре онкологической смертности женщин и на первом – среди опухолей женских половых органов [15]. Стандартным методом лечения поздних стадий РЯ является хирургическая циторедукция видимых опухолевых очагов в брюшной полости с последующими циклами внутривенной (в/в) химиотерапии препаратами платины и таксанами [20]. Однако после данного лечения наблюдается высокая частота рецидивов, а пятилетний порог выживаемости преодолевает менее 25% пациенток, что свидетельствует о необходимости поиска более эффективных методов лечения [1]. Одним из путей улучшения лечения диссеминированного РЯ признается интраперитонеальная химиотерапия [13]. Описывают три режима интраперитонеальной химиотерапии: инъекционную внутрибрюшинную (в/б) химиотерапию (ИВХ) с помощью в/б катетера, нормотермическую и гипертермическую интраперитонеальную химиоперфузию (НИПХ и ГИПХ) путем промывания брюшной полости раствором препарата с помощью специальных насосов; данные режимы предоставляют возможность применения более высоких доз противоопухолевых препаратов, действующих локально на пораженный орган, оказывая при этом меньшую системную токсичность в сравнении с в/в химиотерапией [1].

В клинических исследованиях показано, что добавление интраперитонеальной химиотерапии к стандартным методам лечения увеличивает выживаемость больных с далеко зашедшими стадиями РЯ [8, 11, 17]. Препаратом выбора в данном случае является цисплатин, однако при в/б введении он может вызывать формирование спаек в брюшной полости, а при попадании в системный кровоток проявляет нефро–, нейро–, ототоксичность [1]. С целью проведения различных режимов интраперитонеальной химиотерапии нами предложено использовать противоопухолевый препарат диоксадэт, разработанный в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. В клинических исследованиях у пациенток с РЯ выявлено выраженное лечебное действие диоксадэта [5]. В экспериментах диоксадэт, применяемый в режимах ИВХ, ГИПХ или НИПХ, увеличивал выживаемость крыс с перевитым асцитным РЯ [1–4, 9, 10]. В отличие от цисплатина, диоксадэт имеет более благоприятный профиль безопасности при попадании в системный кровоток, а при в/б введении не вызывает спаек [6]. Диоксадэт, применявшийся в режиме ГИПХ у крыс с асцитным РЯ, практически не проявлял миелотоксичности, что является основным побочным эффектом препарата при его системном введении [1, 9]. Однако, несмотря на показанные преимущества интраперитонеальной химиотерапии в отдельных исследованиях, ни один из ее режимов не входит в стандарты лечения далеко зашедших стадий РЯ и рассматривается как экспериментальный вариант химиотерапии.

Цель данного исследования – сравнительный анализ эффективности ИВХ, НИПХ и ГИПХ с диоксадэтом на модели перевиваемого асцитного РЯ у крыс с помощью гармонизированного статистического анализа.

Материалы и методы

Для анализа были собраны данные восьми независимых экспериментов, проведенных на модели перевиваемого асцитного РЯ у 288 самок крыс Вистар. Животные были получены из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область) и содержались в стандартных условиях вивария барьерного типа со стандартным комбикормом для лабораторных грызунов («Лабораторкорм», Москва) и питьевой водопроводной водой ad libitum. Все манипуляции с животными проводились в соответствии и с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принята в Страсбурге 18.03.1986 и подтверждена 15.06.2006). Штамм асцитного РЯ был получен из ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Перевозка и хранение штамма осуществлялись в жидком азоте. Диоксадэт в виде порошка для приготовления раствора для инфузий был синтезирован компанией «Кемконсалт» (Санкт–Петербург) в соответствии с лабораторным технологическим регламентом синтеза данного препарата, содержание диоксадэта составляло не менее 95%.

Перевивка РЯ осуществлялась в/б в количестве $1{\cdot}10^7$ опухолевых клеток на крысу, подсчет клеток производился в камере Горяева. При распределении на группы животные подвергались рандомизации. Ежедневно регистрировалась выживаемость. Противоопухолевые эффекты оценивали по продолжительности жизни крыс. Диоксадэт вводили однократно в максимально переносимых дозах через 48 часов после в/б перевивки РЯ: при ИВХ в/б с помощью шприца в дозе 1,5 мг/кг массы тела; при НИПХ и ГИПХ раствор с цитостатиком прокачивали через брюшную полость специальным насосом соответственно в дозе 30 мг/кг при температуре 36,5–37,5°С и 15 мг/кг при температуре 40,5–41,5°С. В контрольных группах крысам в/б аналогичными путями вводили физиологический раствор. Группа с инъекционным в/б введением физиологического раствора была принята за контроль без лечения.

Перфузии проводили в операционной вивария на экспериментальной установке, собранной из оборудования производства Центрального научно–исследовательского и опытно–конструкторского института робототехники и технической кибернетики (Санкт–Петербург): мехатронный перфузионный перистальтический насос «Марс»; баня термостатирующая прецизионная LOIP LB–200; универсальный кибернетический комплекс регистрации и анализа параметров витальных функций «Телец». В качестве в/б дренажей при проведении перфузии использовали катетеры (KD Medical GmbH Hospital Products, Германия). Также были использованы грелка (Microlife FH 80, размер 30,5×34,5 см, Германия), цифровые термометры CheckTemp (Hanna, Германия), рассасывающийся шовный материал (Safil 3/0 B/Braun, Германия), нерассасывающийся шовный материал (Ethibond Excel 2.0, Johnson & Johnson, Ethicon, США). Использованы лекарственные препараты: тиопентал натрия («Синтез», Россия), кетопрофен («Сотекс», Россия), цефтриаксон («Медокеми», Кипр), гемобаланс («Nature Vet», Австралия). Подробная технология проведения перфузий описана нами ранее [1].

При статистическом анализе полученных данных мы руководствовались принципом гармонизации статистических доказательств и предсказаний [7]. Проведен однофакторный анализ внутригрупповых и межгрупповых дисперсий. Проверка гипотезы о равенстве дисперсий среди выборок производилась по критерию Левена. Для выявления межгрупповых различий осуществлялись апостериорные множественные сравнения по методу Тьюки. Для учета проблемы множественных сравнений применялись поправки Бонферрони и Холма–Бонферрони. При парном сравнении различий был использован t–Критерий–Стьюдента. С целью объективизации наблюдаемых эффектов (различий) использован стандартизированный размер эффекта по Коуэну d_C и вычислен Бейзов фактор BF_{10}. Согласно современным международным рекомендациям для проверки гипотез мы ориентировались не только и не столько на значения P_{val}, сколько на доверительные интервалы (ДИ) для наблюдаемых эффектов [19, 24]. Важным аспектом такого гармонизированного подхода явился анализ вероятностно–статистических предсказаний, при котором вычисляются вероятности воспроизведения и предсказательные интервалы (ПИ) как для нестандартизированных, так и стандартизированных показателей различий, а также для значений P_{val}. Проведен анализ статистической мощности используемого статистического критерия и оценен объем выборок, необходимых для достижения желаемой мощности при выбранном уровне значимости α. Согласованность результатов такого гармонизированного статистического анализа повышает надежность и убедительность выводов.

Для основных статистических вычислений точечных оценок средних значений под воздействием диоксадэта и в контроле (M_1 и M_2, соответственно), их разности (D), ДИ для них и значений P (P_{val}) использованы программы PAST

(версия 3.13) [18] и JASP (версия 0.7.5.6) [21]. Для вычисления точечных оценок стандартизированного размера эффекта и значений Бейзова фактора использована программа JASP. Вычисления ДИ для стандартизированного размера эффекта (d_C) и ПИ как для разности средних (D), так и для d_C производились в программной среде LePrep. Для вычисления достигнутой мощности (1 – β) использованного t–критерия и объемов выборок (n_1 и n_2), минимально необходимых для достижения желательной мощности при выбранном уровне значимости α, использована программа G*Power (версия 3.1.9.2) [14]. Для доверительной вероятности использованы значение 95%. Согласно современным рекомендациям в качестве порогового значения уровня значимости использовали α = 0,05 [24]. При построении ПИ использовали значение предсказательной вероятности 95%.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в табл. 1. Распределение внутригрупповых показателей выживаемости в отдельных экспериментах было гомогенно, однако в ряде случаев отличалось от нормального. При объединении данных в общую совокупность была учтена центральная предельная теорема, а внутригрупповая сумма в выборках считалась приблизительно нормальной. При объединении данных в группы ИВХ с диоксадэтом и соответствующую контрольную группу распределение отличалось от нормального, в связи с чем учитывалась центральная предельная теорема, и число крыс в группах было большим, по 79 в каждой группе. В группах НИПХ и ГИПХ и соответствующих контролях распределение соответствовало нормальному, а количество животных в выборках не влияло на размер полученного эффекта, в данных группах было от 11 до 14 крыс (табл. 1). Проверка предположения о равенстве межгрупповых дисперсий среди режимов интраперитонеальной химиотерапии и контрольных групп свидетельствовала об их гетерогенности (p<0,001). Средняя продолжительность жизни в контроле без лечения составила 15 дней, ДИ от 12 до 19. В сравнении с данным контролем ИВХ, НИПХ и ГИПХ диоксадэтом увеличивали среднюю продолжительность жизни на 13, 15 и 31 день (p<0.001 для всех трех случаев) или 85, 97 и 202%, соответственно.

95% ДИ для разностей пар средних значений (диоксадэт – контроль без лечения) при ИВХ (от 10 до 16 дней) и при НИПХ (от 6 до 24 дней) не накрывают безразличное значение D_0 = 0, постулируемое нулевой гипотезой об отсутствии различий (табл. 1). Это означает, что оцениваемые этими интервалами неизвестные значения разностей D_{unkn} статистически значимо отличаются от значения D_0 = 0. Таким образом, средняя продолжительность жизни у крыс после воздействия диоксадэта статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Этот вывод подкрепляется малыми значениями $P = 1{,}7\cdot10^{-13}$ и P = 0,0033, соответственно, а также высокими значениями Бейзова фактора $BF_{10} = 3\cdot10^9$ и BF_{10} = 11,9, соответственно. Данные значения Бейзовых факторов показывают, что при ИВХ в $3\cdot10^9$ раз более правдоподобно получить наблюдаемое различие при условии справедливости альтернативной гипотезы, чем при справедливости нулевой гипотезы, а при НИПХ это соотношение составляет 11,9 (табл. 1). В отличие от значений P, Бейзовы факторы BF_{10} показывают также во сколько раз апостериорные шансы альтернативной гипотезы против нулевой гипотезы превышают их априорные шансы (за – против). В случае с ИВХ соотношение очень высокое $BF_{10} = 3\cdot10^9$, что свидетельствует о практически бесспорном противоопухолевом эффекте диокадэта при ИВХ. В случае с НИПХ BF_{10} = 11,9. Такое значение принято интерпретировать как умеренное доказательство лечебного эффекта при НИПХ. Для ИВХ, также как для НИПХ, значения показателя стандартизированного размера эффекта Коуэна d_C = 1,3 наглядно демонстрируют, что значения P ничего не говорят ни о вероятности нулевой гипотезы, ни о размере эффекта. С точки зрения Бейзовской статистики они являются лишь вероятностями того, что знак истинной разности средних значений противоположен наблюдаемому. Эффекты с размером $d_C \geq 1$, принято интерпретировать как большие (сильные). Таким образом, в обоих этих вариантах воздействие диоксадэтом можно признать практически важным.

95% ДИ для разности средних значений (диоксадэт – контроль) при ГИПХ (от –1,7 до 35 дней) накрывает безразличное значение D_0 = 0, постулируемое нулевой гипотезой об отсутствии различий. Это означает, что оцениваемое этим интервалом неизвестное значение разности D_{unkn} статистически не отличается от значения D_0 = 0. Таким образом, средние продолжительности жизни у крыс в контроле и после воздействия диоксадэта статистически не различаются. Этот вывод подкрепляется большим значением P = 0,74, а также значением Бейзова фактора BF_{10} = 1,25, близкого к безразличному значению BF_{10} = 1 (табл. 1). Такое значение Бейзова фактора принято считать не заслуживающим внимания. Заслуживающими внимание принято считать BF_{10} > 3 или даже BF_{10} > 6. Таким образом, в варианте ГИПХ воздействие диоксадэтом не оказалось ни статистически, ни практически значимым в сравнении с контролем с введением физиологического раствора в режиме гипертермии. Однако при гипертермической перфузии физиологическим раствором средняя продолжительность жизни крыс (M_2) составила 30 дней, что в 2 раза превышала таковую в контрольных группах для ИВХ и

НИПХ, которые были одинаковыми и составили 15 дней (табл. 1). При ГИПХ диоксадэтом увеличение средней продолжительности жизни составило 31 день по сравнению с контролем без лечения ($p<0,001$). Такой парадокс можно объяснить высоким противоопухолевым эффектом самой гипертермии. Вероятно, введение физиологического раствора при гипертермической перфузии нельзя рассматривать в качестве адекватного контроля.

Современный статистический анализ экспериментальных данных должен быть гармонизированным; это подразумевает, что такой анализ не должен ограничиваться традиционными процедурами проверки нулевой гипотезы на основе значений P_{val} и/или ДИ для наблюдаемого эффекта разности средних значений. Полезными обязательными процедурами должны быть анализ статистической мощности использованного критерия, оценка объемов выборок, минимально необходимых для достижения желательной мощности ($1 - \beta$) при заданном (заранее выбранном исследователем) уровне значимости α, а также предсказательных вероятностей P_{srep} и ПИ как для стандартизированного (d_C), так и для нестандартизированного (D) размеров эффекта. Для значений P_{val}. P_{srep} есть вероятность того, что при повторении эксперимента знак эффекта (знак разности D) останется таким же как и наблюдаемый, и что эффект будет статистически значимым при выбранном уровне значимости α. ПИ есть интервал, в котором при повторении эксперимента с заданной вероятностью будет находиться оцениваемый эффект (D и/или d_C), а также значение P_{val}.

Только для варианта ИВХ можно ожидать хорошей воспроизводимости результата. Вероятность воспроизведения эффекта на уровне значимости $\alpha = 0,05$ получается практически равной 1: $P_{srep} = 1,00$. При повторении опыта с предсказательной вероятностью 95% разность средних значений D будет находиться в пределах от 8,5 до 17,5 дней, и предсказанный стандартизированный размер эффекта d_C будет находиться в пределах от 0,81 до 1,8, то есть будет оставаться высоким и практически важным. С этим выводом согласуется также 95% ПИ для значения P_{val}: от практически нулевого значения до статистически высоко значимого $5 \cdot 10^{-7}$. Однако для варианта НИПХ картина иная – скорее всего результат не воспроизведется. Вероятность воспроизведения эффекта на уровне значимости $\alpha = 0,05$ получается умеренной: $P_{srep} = 0,79$. При повторении опыта (в таком же объеме) с предсказательной вероятностью 95% разность средних значений D будет находиться в пределах от 1,7 до 29,0 дней, и предсказанный стандартизированный размер эффекта d_C будет находиться в пределах от 0,13 до 2,7, то есть он может оказаться пренебрежимо малым. Об этом свидетельствует нижняя граница 95% ПИ = 0,13 – значение, которое принято интерпретировать как пренебрежимо малое. Боле того, при повторении опыта 95% ПИ для значения P_{val} может быть от довольно малого $2,6 \cdot 10^{-7}$ до статистически незначимого 0,37. Что касается варианта ГИПХ, то при повторении он останется статистически незначимым по сравнению с гипертермической перфузией физиологическим раствором. Вероятность воспроизведения эффекта на уровне значимости $\alpha = 0,05$ оказывается низкой: $P_{srep} = 0,45$. При повторении опыта с вероятностью 95% ПИ для разности средних значений D будет накрывать безразличное значение $D_0 = 0$ и находиться в широких пределах от –9,3 до 42,2, предсказанный стандартизированный размер эффекта d_C с вероятностью 95% будет находиться в пределах от –0,38 до 1,9, и значение P_{val} будет в пределах от довольно малого $1,6 \cdot 10^{-5}$ до незначимого 0,84.

С этими выводами согласуются и результаты анализа мощности. Достигнутая мощность есть вероятность получить эффект, значимый на уровне $\alpha = 0,05$ при наблюдаемом значении стандартизированного размера эффекта d_C. Только для варианта ИВХ достигнута максимальная мощность ($1 - \beta$) = 1,00 с шириной 95% ДИ, равной $5 \cdot 10^{-5}$. В этом варианте оказывается, что для достижения приемлемой мощности ($1 - \beta$) = 0,95 при уровне значимости $\alpha = 0,05$ достаточно было использовать выборки объемом от 12 до 31. Для этого варианта исходно размеры обеих выборок были более чем в два раза большими, и это означает, что результат статистически надежен и вряд ли потребуется его повторение.

Для варианта НИПХ точечная оценка достигнутой мощности кажется высокой: ($1 - \beta$) = 0,88, однако нижняя граница 95% ДИ для нее очень мала: 0,18, и для достижения мощности 0,054 и для достижения мощности ($1 - \beta$) = 0,95 при уровне значимости $\alpha = 0,05$ необходимо использовать выборки объемом $n_1 = n_2$ от 7 до 136. Это означает, что если потребуется получить статистически более надежные результаты, то придется повторить опыт выборками до 136 крыс в каждой. Для варианта ГИПХ точечная оценка достигнутой мощности низка: ($1 - \beta$) = 0,44, и нижняя граница 95% ДИ для нее очень мала: 0,18, и для достижения мощности 0,95 при $\alpha = 0,05$ необходимо использовать выборки объемом $n_1 = n_2$ от 13 до 5305. Это означает, что если потребуется получить статистически более надежные результаты, то придется повторить опыт с выборками до 5305 крыс в каждой. Очевидно, что этот вариант эксперимента вряд ли имеет смысл повторять.

Клинический опыт лечения РЯ путем интраперитонеальной химиотерапии предоставляет все больше доказательств, что десятилетний порог выживаемости у 45–50% пациенток с далеко зашедшими стадиями заболевания находится в пределах досягаемости, тогда как для в/в химиотерапии данные показатели остаются недоступными [22]. Очевидные преимущества интраперитонеальной химиотерапии показаны нами в исследовании на модели асцитного РЯ у крыс, в котором однократное в/б введение диоксадэта увеличивало продолжительность жизни на 79%, в то время как в/в введение препарата в той же дозе не влияло существенно на выживаемость [4]. Увеличение эффективности лечения больных РЯ с канцероматозом брюшной полости с помощью включения в схему интраперитонеальной химиотерапии подтверждается в больших рандомизированных исследованиях III фазы, однако выбор наиболее оптимального режима интраперитонеальной химиотерапии остается предметом дискуссий [16].

Согласно полученным нами данным, для препарата диоксадэт наибольшая эффективность в лечении достигается посредством ГИПХ. Температура выше 40°С способствует гибели раковых клеток, в то время как воздействие на интактные клетки остается минимальным; в опухолевых клетках при гипертермии наблюдается нарушение репликации ДНК, изменение структуры клеточных мембран и денатурация белковых структур; химиоперфузионное лечение в условиях нагревания раствора с цитостатиком приводит к повышению цитотоксичности, увеличению всасывания цитостатиков клетками и замедлению механизмов развития лекарственной резистентности; при гипертермическом воздействии в опухолевых тканях происходят изменения кровотока, оксигенации, метаболического и энергетического статуса [23]. Однако проведение ГИПХ возможно только во время оперативного вмешательства; процедура практически сложна и ассоциирована с рядом побочных токсических эффектов (потеря массы тела, геморрагии, диарея, гастроптоз); требует не только наличия дополнительного оборудования, но и применения наркоза, в чем данный метод уступает более безопасному и простому ИВХ [1].

В нашем исследовании абсолютные показатели выживаемости при НИПХ с диоксадэтом существенно меньше по сравнению с ГИПХ ($p<0,003$). Гипертермическая перфузия с физиологическим раствором статистически значимо увеличивала среднюю продолжительность жизни по сравнению с контролем без лечения (в/б введение физиологического раствора). При относительно схожем статистическом эффекте как НИПХ, так и ИВХ, по сравнению с ГИПХ, а также большей технической сложностью проведения химиоперфузионного лечения, возникают сомнения о необходимости НИПХ как такового в лечении канцероматоза брюшной полости при РЯ. ИВХ хоть и оказывает сравнительно меньшее действие в сравнении с ГИПХ, тем не менее более эффективна в сравнении с в/в химиотерапией и относится к менее инвазивным методам интраперитонеальной химиотерапии [2]. ИВХ может проводиться курсами на любом этапе лечения больных РЯ. Среди нежелательных побочных эффектов ИВХ были отмечены катетер–ассоциированные осложнения и абдоминальные боли, а также большая продолжительность процедуры в сравнении с системных введением препаратов [1].

В настоящее время основным препаратом для проведения интраперитонеальной химиотерапии является цисплатин, однако недавние исследования показали, что за счет быстрого всасывания из брюшной полости его концентрация в крови соответствует таковой при системной химиотерапии; в результате, большая часть активированной платины, которая локализуется на опухолевых имплантатах, фактически поступает через кровоток, независимо от в/б или в/в способа введения [12]. На наш взгляд, более приемлемым для интраперитонеальной химиотерапии является лекарственный препарат диоксадэт. Клинические испытания по II фазе показали высокую эффективность диоксадэта при злокачественных опухолях различных локализаций, а наиболее значимый эффект был достигнут у больных с диссеминированным РЯ при сочетании в/в и в/б способа введения [5]. Активность диоксадэта связана с прямым воздействием на ДНК клетки, вне зависимости от клеточного цикла, с образованием внутри– и межспиральных сшивок ДНК клеток [6]. Такие преимущества диоксадэта как низкий молекулярный вес, амфифильность, продолжительное нахождение в брюшной полости и высокое контактное противоопухолевое действие [6] обуславливают перспективы его использования в интраперитонеальной химиотерапии.

Полученные нами данные и анализ литературы позволяют предположить, что результаты лечения канцероматоза брюшной полости у больных РЯ можно значительно улучшить путем использования интраперитонеальной химиотерапии. На наш взгляд, наиболее оптимальным будет комплексный подход к лечению таких пациенток. Этап циторедуктивного оперативного вмешательства целесообразно дополнить ГИПХ, а затем вместо адъювантной системной химиотерапии проводить курсы адъювантной ИВХ. Препарат диоксадэт по своей эффективности и безопасности при различных режимах

Таблица 1. Результаты гармонизированного статистического анализа выживаемости крыс с асцитным раком яичника после различных режимов интраперитонеальной химиотерапии

Группы и показатели	Обозначения	ИВХ	НИПХ	ГИПХ
Диоксадэт	n	79	14	13
	M_1	28 [25; 32]*, **	30 [21; 39]*, **	46 [37; 56]*
Контроль	n	79	11	14
	M_2	15 [12; 19]	15 [4,7; 25]	30 [21; 39]
Эффект (разность)	$D = M_1 – M_2$	13 [10; 16]	15 [6; 24]	17 [–1,7; 35]
	95%–й ПИ	(8,5; 17,5)	(1,7; 29,0)	(–9,3; 42,2)
Значение P	P_{val}	$1,7\times10^{-13}$	0,0033	0,74
	95%–й ПИ	(0,0; 5×10^{-7})	($2,6\times10^{-7}$; 0,37)	($1,6\times10^{-5}$; 0,84)
Бейзов фактор	BF_{10}	3×10^{9}	11,9	1,25
Вероятность воспроизведения	P_{srep}	1,00	0,79	0,45
Стандартизированный размер эффекта	d_C	1,3 [0,9; 1,6]	1,3 [0,4; 2,2]	0,72 [–0,07; 1,5]
	95%–й ПИ	(0,81; 1,8)	(0,13; 2,7)	(–0,38; 1,9)
Достигнутая мощность при $\alpha = 0,05$	$1 – \beta$	1,00 [1,00; 1,00]	0,88 [0,18; 0,999]	0,44 [0,054; 0,96]
n при $\alpha = 0,05$ и $(1 – \beta) = 0,95$	$n_1 = n_2$	17 [12, 31]	16 [7, 136]	52 [13; 5305]

ИВХ – инъекционная внутрибрюшинная химиотерапия; НИПХ – нормотермическая интраперитонеальная химиоперфузия; ГИПХ – гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия. Контроль – введение аналогичными путями растворителя: для ИВХ – в/б инъекция, для НИПХ – нормотермическая перфузия, для ГИПХ – гипертермическая перфузия физиологического раствора. * Разница с контролем без лечения (в/б инъекция физиологического раствора) статистически достоверна; ** разница со своим контролем статистически достоверна. n – объем выборок; M_1 и M_2 – средние значения продолжительности жизни (дни) после воздействия диоксадэта и в контроле; D – разность средних значений (дни); ПИ – предсказательный интервал; P_{val} – наблюдаемое значение P; BF_{10} – Бейзов фактор в пользу альтернативной гипотезы против нулевой гипотезы; d_C – стандартизированный размер эфекта по Коуэну; $(1 – \beta)$ – достигнутая статистическая мощность использованного критерия; α – выбранный уровень значимости. В квадратных скобках приведены границы 95% доверительных интервалов.

интраперитонеальной химиотерапии имеет преимущества по сравнению с наиболее часто используемым сегодня для этой цели цисплатином, что говорит о перспективности внедрения диоксадэта в клиническую практику в качестве основного препарата для ГИПХ и ИВХ у больных диссеминированным РЯ.

Выводы

1. Все три режима итраперитонеальной химиотерапии препаратом диоксадэт – ИВХ, НИПХ и ГИПХ – в сравнении с контролем без лечения оказывают статистически значимое противоопухолевое действие у крыс с перевитым асцитным РЯ.

2. Только ИВХ и НИПХ препаратом диоксадэт статистически значимо увеличивают среднюю продолжительность жизни крыс по сравнению с собственными контролями (введение аналогичными путями физиологического раствора). Гипертермическая перфузия физиологическим раствором проявляет статистически значимую противоопухолевую активность в сравнении с контролем без лечения.

3. Из трех режимов интраперитонеальной химиотерапии препаратом диоксадэт наиболее эффективным является ГИПХ. Противоопухолевые эффекты ИВХ и НИПХ одинаковы и уступают ГИПХ.

4. Интраперитонеальная химиотерапия препаратом диоксадэт предлагается для клинических испытаний у больных с диссеминированным РЯ по следующей схеме: циторедуктивная операция с интраоперационной ГИПХ, затем курсы адъювантной ИВХ.

Часть работы выполнена при государственной финансовой поддержке ведущих университетов Российской Федерации (субсидия 074–U01)

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева О.А., Беспалов В.Г., Сенчик К.Ю. и др. Химиоперфузионное лечение канцероматоза брюшной полости. – СПб., 2016. – 146 с.
2. Беспалов В.Г., Вышинская Е.А., Васильева И.Н. и др. Интраперитонеальная химиотерапия – путь повышения эффективности лечения рака яичника // Вопр. онкол. – 2015. – Т. 61. – № 4. – С. 634–641.
3. Беспалов В.Г., Киреева Г.С., Беляева О.А. и др. Интраоперационное внутрибрюшинное химиоперфузионное лечение цисплатином и диоксадэтом на модели канцероматоза брюшной полости при раке яичника: оценка безопасности и эффективности // Вопр. онкол. – 2015. – Т. 61. – № 4. – С. 647–652.
4. Вышинская Е.А., Беспалов В.Г., Васильева И.Н. и др. Преимущества интраперитонеальной химиотерапии в лечении канцероматоза брюшной полости при раке яичника // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2014. – Т. 63. – № 2. – С. 28–34.
5. Гершанович М.Л., Филов В.А., Котова Д.Г. и др. Результаты кооперированного клинического изучения противоопухолевого препарата диоксадэт по II фазе // Вопр. онкол. – 1998. – Т.44. – № 2. – С. 216–220.
6. Стуков А.Н., Гершанович М.Л., Беспалов В.Г. и др. Классификация противоопухолевых препаратов // Медлайн–Экспресс. – 2012. – № 2. – С. 20–24.

7. Хромов–Борисов Н.Н. Гармонизация статистических доказательств и предсказаний в биомедицине // I Открытый российский статистический конгресс: Сборник докладов. – Новосибирск: НГУЭУ, 2016. – С. 39–53.
8. Ansaloni L., Coccolini F., Morosi L. et al. Pharmacokinetics of concomitant cisplatin and paclitaxel administered by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to patients with peritoneal carcinomatosis from epithelial ovarian cancer // Br. J. Cancer. – 2015. – Vol. 112. – P. 306–312.
9. Bespalov V.G., Kireeva G.S., Belyaeva O.A. et al. Both heat and new chemotherapeutic drug dioxadet in hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion improved survival in rat ovarian cancer model // J. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 113. – P. 438–442.
10. Bespalov V.G., Kireeva G.S., Belyaeva O.A. et al. Experimental study of antitumour activity and effects on leukocyte count of intraperitoneal administration and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) with dioxadet in a rat model of ovarian cancer // J. Chemother. – 2016. – Vol. 28. – P. 203–209.
11. Boisen M.M., Richard S.D., Holtzman M.P. et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for epithelial ovarian cancers: is there a role? // J. Gastrointest. Oncol. – 2016. – Vol. 7. – P. 10–17.
12. Bookman M.A. Optimal primary therapy of ovarian cancer // Ann. Oncol. – 2016. – Suppl. 1. – P. 58–62.
13. Chan D.L., Morris D.L., Rao A., Chua T.C. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy // Cancer Manag. Res. – 2012. – Vol. 4. – P. 413–422.
14. Faul F., Erdfelder E., Buchner A., Lang A.G. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses // Behav. Res. Methods. – Vol. 41. – P. 1149–1160.
15. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v. 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base № 11. Электронный ресурс. URL: http://globocan.iarc.fr/Default.aspx (дата обращения: 13.07.2016).
16. Gourley C., Walker J.L., Mackay H.J. Update on intraperitoneal chemotherapy for the treatment of epithelial ovarian cancer // Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. – 2016. – Vol. 35. – P. 143–151.
17. Grosso G., Rossetti D., Coccolini F. et al. Intraperitoneal chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer: a survey // Arch. Gynecol. Obstet. – 2014. – Vol. 290. – P. 425–422.
18. Hammer Ø., Harper D., Ryan P. PAST: paleontological statistics software package for education and data analysis // Palaeontol. Electron. – 2001. – Vol. 4. – P. 4–9.
19. ICMJE. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. – 2015. Электронный ресурс. URL: http://www.icmje.org/recommendations/
20. Jaaback K., Johnson N., Lawrie T.A. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – 1:CD005340.
21. Love J., Selker R., Marsman M. et al. «JASP» Computer software. – Version 0.6.6. – 2015.
22. Narod S. Can advanced–stage ovarian cancer be cured? // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 13. – P. 255–261.
23. Polom K., Roviello G., Generali D. et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer // Int. J. Hyperthermia. – 2016. – Vol. 32. – P. 298–310.
24. Wasserstein R.L., Lazar N.A. The ASA›s Statement on p–Values: Context, Process, and Purpose // Am. Stat. – 2016. – Vol. 70. – P. 129–133.

Поступила в редакцию 16.01.2017 г.

V.G. Bespalov[1,2], I.K. Alvovsky[1,2], G.V. Tochilnikov[1,2], E.A. Vyshinskaya[1], A.L. Semenov[1,2], I.N. Vasilieva[1,2], A.N. Stukov[1], K.Yu. Senchik[1], O.A. Belyaeva[1], G.S. Kireeva[1], L.A. Krasilnikova[1], V.A. Alexandrov [1,2], N.N. Khromov–Borisov[3], D.A. Baranenko[2], A.M. Belyaev[1,4]

Harmonized statistical analysis of the efficacy of intraperitoneal chemotherapy regimens with dioxadet on ascitic ovarian cancer model

[1]N.N. Petrov Research Institute of Oncology
[2] ITMO University
[3] R.R. Vreden Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics
[4] I.I. Mechnikov North-West State Medical University
St. Petersburg

A comparative statistical study of the results of eight independent experiments on the efficacy of intraperitoneal chemotherapy has been performed. The regiments of cathether intraperitoneal chemotherapy (CIPC), normothermic and hyperthermic chemoperfusion (NIPEC and HIPEC) with antitumor drug dioxadet were investigated in 288 female Wistar rats with ascitic ovarian cancer. Ovarian cancer was transplanted intraperitoneally (i.p.) 48 hours prior to a single chemotherapy at a number of 1×10^7 tumor cells. Dioxadet was administered at the maximum tolerated doses: CIPC – via syringe – 1.5 mg/kg body weight; NIPEC (36,5–37,5°C) and HIPEC (40,5–41,5°C) – infused for a continuous circulation using an experimental setting – at respective doses 30 and 15 mg/kg body weight. The rats in the control groups were administered in the same manner with physiological saline solution. The antitumor effects of the treatment were estimated as an increase in survival time. The statistical analysis was based on the principles of harmonization of statistical evidence and predictions. The mean survival time in the control group without treatment (i.p. saline injection) was 15 days with 95% confidence interval (CI) from 12 to 19 days. IPC, NIPEC and HIPEC increased mean survival time by 85, 97 and 202% ($p<0.001$ for the all cases) compared to the control group without treatment. Thus, HIPEC is the most effective mode of i.p. chemotherapy with antitumor drug dioxadet.

Key words: intraperitoneal chemotherapy, normothermic and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion, ovarian cancer, dioxadet

©Коллектив авторов, 2017
УДК 632.938:616-006.81

Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

И.А. Балдуева[1], А.В. Новик[1], Т.Л. Нехаева[1], А.Б. Данилова[1], С.А. Проценко[1], М.Л. Гельфонд[1,2], Н.П. Пипиа[1], Н.В. Емельянова[1], Н.А. Авдонкина[1], О.А. Галиуллина[1], А.И. Семёнова[1], Г.М. Телетаева[1], Д.Х. Латипова[1], Ю.И. Комаров[1], Е.М. Анохина[1], З.С. Котова[1], Т.Ю. Семиглазова[1,2], А.М. Щербаков[1,2], А.М. Беляев[1,2]

Перспективы активной специфической иммунотерапии аутологичными незрелыми костномозговыми дендритными клетками с фотодинамической терапией и циклофосфамидом у больных диссеминированной меланомой, резистентных к стандартным методам лечения

[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
[2]ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,
Санкт-Петербург

Представлены результаты клинического и иммунологического исследования активной специфической иммунотерапии аутологичными незрелыми костномозговыми дендритными клетками (ДК) с фотодинамической терапией (ФДТ) и циклофосфамидом (ЦФ) больных диссеминированной меланомой, резистентных к стандартным методам лечения. В исследование включено 27 больных, получавших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова с 2007 по 2016 г. Иммунотерапию ДК-вакциной проводили в режиме 21-дневных циклов. Методология проведения терапии заключалась в 1) приготовлении вакцинного препарата на основе костномозговых ДК с иммунофенотипом $CD34^-/CD14^-/CD1a^+/CD83^-/CD80^{-/+}/CD86^{-/+}/HLA\text{-}DR^{+;2)}$ введения за 3 дня до начала лечения ЦФ в дозе 300 мг внутримышечно для элиминации Т-лимфоцитов с иммуносупрессирующей активностью; 3) сеанса фотодинамической терапии 4) 5-кратном введении вакцинного препарата в облученные опухолевые очаги (разовая доза $1x10^6$ ДК-клеток/кг массы тела больного).

Клиническая и иммунологическая оценка эффективности ДК-ФДТ иммунотерапии была проведена у 27 больных диссеминированной меланомой, из них 14 (52%) получили 1-2 цикла ДК-ФДТ иммунотерапии, 13 (48%) – 3 и более циклов. Полный регресс не был зарегистрирован. Частичный регресс – у 2 пациентов (7,4%), стабилизация опухолевого процесса – у 8 больных (29,6%). У 17 (63%) пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания. Установлено, что ДК-ФДТ иммунотерапия не вызывает нежелательных явлений (НЯ) 4-5 ст., у 4% пациентов зарегистрированы лейкоцитоз или лихорадка 3 ст., у 54% пациентов отмечены НЯ 1-2 ст. Иммунологический мониторинг выявил достоверное снижение иммунорегуляторного индекса за счет преобладания цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) в периферической крови больных с положительной клинической динамикой и тенденцию к увеличению абсолютного содержания активированных Т-хелперов и ЦТЛ на фоне низкого содержания регуляторных Т-лимфоцитов. Использование иммуномодулирующих эффектов ФДТ и ЦФ перед каждым 21-дневным циклом ДК-ФДТ иммунотерапии позволило достичь увеличения медианы общей выживаемости в 8,4 мес. у больных с исчерпанными возможностями стандартного лечения.

Ключевые слова: дендритные клетки, иммунотерапия, фотодинамическая терапия, диссеминированная меланома

Принципиально новые аспекты в индукции противоопухолевого иммунного ответа возникают в связи с изучением роли «высокопрофессиональных» дендритных клеток (ДК) в презентации опухолеассоциированных антигенов (ОАА). Установлено, что опухоли могут уклоняться от прямого действия цитотоксических Т-лимфоцитов в результате дефектов их «опухолераспознающих» рецепторов, а также из-за недостаточной эффективности перекрестной презентации опухолевых антигенов антиген-презентирующими ДК.

Показано, что Т-клетки распознают иммуногенный (пептид-МНС) комплекс на поверхностной мембране ДК в результате агрегации рецепторов с образованием центрального супрамолекулярного активационного комплекса в зрелом иммуннологическом синапсе. Индукция адоптивных иммунных ответов требует прямого взаимодействия высокоспецифических ДК

с «наивными» Т-лимфоцитами. ДК являются чрезвычайно интересной мишенью для терапевтических манипуляций иммунной системой, способной изменить соотношение «опухоль – организм хозяина» в пользу хозяина и увеличить интенсивность иммунного ответа, направленного на опухоль. Вместе с тем, вакцинотерапия ДК может быть неэффективной вследствие узкой специфичности иммунизирующих эпитопов или одного иммуногенного эпитопа.

Установлено, что использование полиэпитопных иммуногенных ОАА облегчает индукцию/активацию Т-лимфоцитов с различными специфичностями их клеточных рецепторов, которые могут лучше контролировать заболевание и предотвращать уклонение опухоли от иммунобиологического надзора; способ введения ДК-вакцины является очень важным фактором успешной противоопухолевой вакцинотерапии. Несмотря на то, что ДК, нагруженные антигеном, могут непосредственно активировать Т-клетки в местах их введения, необходимо принимать во внимание способ введения ДК, так как от этого может зависеть качество иммунного ответа [7, 9, 11, 14, 16, 25].

В ранних работах M. Korbelik и соавт. [12,13] было показано, что вакцинация C3H/HeN мышей, подвергавшихся фотодинамической терапии (ФДТ), слабоиммуногенной культурой опухолевых клеток плоскоклеточного рака SCCVII в апоптозе приводит к активации цитотоксических Т-лимфоцитов, регрессу опухоли и устойчивости к повторной прививке этой формы рака. Введение незрелых ДК в ФДТ «леченую» аденокарциному C-26, растущую в BALB/c мышах, активирует $CD8^+$ цитотоксические Т-клетки, NK-клетки и вызывает полный регресс опухоли у большинства экспериментальных животных.

В пилотном исследовании В.М. Моисеенко и соавт. [6] было показано, что введение незрелых костномозговых ДК в опухолевые очаги, доступные для ФДТ, у больных с диссеминированной меланомой кожи, резистентных к химиотерапии и иммунотерапии, вызывало стабилизацию заболевания, частичный или полный регресс отдельных метастатических очагов у 2 (40%) из 5 больных. Это, наряду с безопасностью и клинической эффективностью метода, его последующей стандартизацией и регистрацией медицинской технологии [5], позволило считать костномозговые ДК, сенсибилизированные фотомодифицированными опухолевыми клетками в иммуногенной апоптотической форме, перспективными кандидатами для активной специфической иммунотерапии пациентов с распространенной меланомой, резистентных к стандартному лекарственному лечению.

Материалы и методы

В исследование после подписания информированного согласия включено 27 больных: 7 (25,9%) мужчин и 20 (74,1%) женщин с верифицированным гистологическим диагнозом метастатической формы меланомы, получавших лечение в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2007 по 2016 год. Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет, общее удовлетворительное состояние (ECOG<3), наличие доступных для ДК-ФДТ-терапии опухолевых очагов. Критериями невключения были метастатические поражения центральной нервной системы с неврологической симптоматикой, активный аутоиммунный процесс, наличие признаков острого или обострение хронического инфекционного заболевания, нарушение функции печени, почек, костного мозга, беременность или лактация. Четырнадцать больных (52%) получили 1 или 2 цикла ДК-ФДТ иммунотерапии, 13 (48%) пациентов – 3 и более циклов ДК-ФДТ иммунотерапии.

В табл. 1 представлена клиническая характеристика пациентов, получавших ДК-ФДТ иммунотерапию.

Средний возраст пациентов 48,9 лет (от 25 до 74 лет). Все больные ранее получали лекарственное лечение. Хирургические операции были выполнены у 25 (93%) пациентов, лучевая терапия – у 6 (22%). Предшествующая иммунотерапия проведена у 17 (63%) больных: 1) цитокинотерапия, преимущественно интерферон-альфа – у 14 (52%) пациентов; 2) ингибиторы контрольных точек: CTLA-4 (ипилимумаб или тремелимумаб) – у 6 (22%) больных, PD-1 ингибиторов (ниволумаб у 1 (4%) больного); 3) иммуномодуляторы: рефнот или ингарон; 4) BRAF ингибиторы применялись у 4 (15%) пациентов до начала терапии (вемурафениб или дабрафениб — у 3 больных, комбинация дабрафениба и траметиниба у 1 пациента). Химиотерапия была проведена у 19 (70%) больных, преимущественно, в виде монотерапии дакарбазином (14 больных, 52%). Также пациенты получали полихимиотерапию и химиоиммунотерапию (комбинации интерферона-альфа и полихимиотерапии на основе алкилирующих агентов) у 5 (19%) больных.

На момент начала ДК-ФДТ иммунотерапии у 20 (74%) больных были выявлены висцеральные метастазы либо повышение уровня ЛДГ (M1c стадия), у 2 (7,4%) пациентов метастазы в легких (M1b), у 3 (11,1%) больных – изолированное поражение кожи и/или метастазы в лимфатических узлах (M0 неоперабельные или M1a стадия). У 2 больных подстадия M не установлена вследствие отсутствия сведений об уровне ЛДГ при наличии изолированного поражения кожи и периферических лимфатических узлов.

Все пациенты проходили комплексное обследование, включающее стандартные клинические, лабораторные, рентгенологические и ультразвуковые методы исследования до начала терапии и регулярно в течение всего лечения в соответствии с выбранными методами оценки безопасности и эффективности терапии.

Исследование иммунологических показателей проводилось перед каждым циклом иммунотерапии с помощью современных технологий: 1) иммуноцитохимии, 2) проточной цитометрии, 3) ELISpot анализа, 4) иммуноферментного анализа, а также 5) оценки реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) через 24 и 48 часов после внутрикожной инъекции пула стандартизированных раково-тестикулярных антигенов собственного производства.

Технология приготовления вакцины на основе костномозговых дендритных клеток заключалась в мобилизации миелоидных предшественников ДК из костного мозга в периферическую кровь с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (5 мкг/кг массы тела подкожно в течение 4-5 дней), операции афереза, дифференцировки миелоидных предшественников в незрелые ДК в течение

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, получавших ДК-ФДТ иммунотерапию

Характеристика абс.		1-2 цикла		3 и более циклов		p	Всего	
		абс.	%	абс.	%		абс.	%
Всего больных		14	52	13	48	-	27	100
Количество циклов терапии		21	27	57	73	0,001	78	100
Медиана длительности наблюдения, мес.		4,1		9,6		-	4,8	
Количество цензурированных наблюдений (время до прогрессирования)		1	7,1	2	15,4	0,49	3	11,1
Количество цензурированных наблюдений (общая выживаемость)		5	35,7	5	38,5	0,88	10	37
Пол	мужчины	3	21,4	4	30,8	0,58	7	25,9
	женщины	11	78,6	9	69,2		20	74,1
Возраст, лет	средний	47,6		50,2		0,61	48,9	
	диапазон	25-74		28-64			25-74	
Стадия М	0	1	7,1	0	0	0,5	1	3,7
	1 [1]	1	7,1	1	7,7		2	7,4
	1a	1	7,1	1	7,7		2	7,4
	1b	0	0	2	15,4		2	7,4
	1c	11	78,5	9	61,5		20	74,1
Локализация метастазов	Кожа и мягкие ткани	13	92,9	10	76,9	0,23	23	85,2
	Отдаленные лимфтические узлы	8	51,7	9	69,2	0,51	17	63
	Печень	3	21,4	3	23,1	0,91	6	22,2
	Легкие	5	35,6	7	53,8	0,34	12	44,4
	Надпочечник	3	21,4	2	15,4	0,69	5	18,5
	Кости	1	7,1	1	7,7	0,95	2	7,4
	Головной мозг	2	14,3	3	23,1	0,55	5	18,5
Линия терапии	1	2	14,3	5	38,5	0,36	7	25,9
	2	1	7,1	2	15,4		3	11,1
	3	5	35,7	2	15,4		7	25,9
	4	5	35,7	3	23,1		8	29,6
	⩾5	1	7,1	1	7,7		2	7,4
Линия иммунотерапии	1	2	14,3	5	38,5	0,28	7	25,9
	2	1	7,1	2	15,4		3	11,1
	3	5	35,7	2	15,4		7	25,9
	⩾4	6	42,8	4	30,8		10	37
Вид предшествующего лечения	Лучевая терапия	5	36	1	8	0,25	6	22
	Хирургическое лечение	14	100	11	85		25	93
	Иммунотерапия -Интерферон-альфа - ДК-вакцины - Ингибиторы CTLA-4 - Ингибиторы PD-1 -Прочее	10 7 7 1 1 6	71 50 50 7 7 43	7 7 0 5 0 0	54 54 0 38 0 0		17 14 7 6 1 6	63 52 26 22 4 22
	BRAF ингибиторы	3	21	1	8		4	15
	Химиотерапия -Дакарбазин -Полихимио-терапия -Химиоиммуно-терапия	12 9 3 1	86 64 21 7	7 5 0 1	54 38 0 8		19 14 3 2	70 52 11 7

М[1]* – выделение подстадии не представляется возможным

5 дней. Использовали безсывороточную сбалансированную питательную среду «CellGro DC» (CellGenix, Германия), ростовые факторы и факторы дифференцировки: гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (72 нг/мл, Фармсинтез, Россия) и интерлейкин-4 (20 нг/мл CellGenix, Германия), которые вносились на 1-й и 3-й день культивирования. При соблюдении вышеуказанных условий получали от 2 до $5x10^9$ и более клеток с жизнеспособностью не менее 98% и иммунофенотипом $CD34^-$/$CD14^-$/$CD1a^+$/$CD83^-$/$CD80^{-/+}$/$CD86^{-/+}$/HLA DR^+.

Дифференцировку вакцинных ДК регистрировали с помощью иммуноцитохимического метода или проточной цитометрии, которые позволяют оценить процесс созревания клеток и экспрессию дифференцировочных антигенов.

При введении в ФДТ-облученный опухолевый очаг ДК ресуспендировались в 1,0-4,5 мл 0,9% раствора NaCl,

содержащего альбумин человека (конечная концентрация 2%). Разовая доза ДК [1,0x10^6 клеток/кг массы тела больного (7-10 x10^7 клеток)] вводилась по периферии ФДТ-модифицированного опухолевого очага, в общей сложности в 9 точек по 0,5 мл. В очаг вводилось не менее 1 мл вакцинного препарата на 1 см опухолевого очага.

Остальные ДК помещались в криосреду (90% аутологичной плазмы и 10% диметилсульфоксида) (Sigma, США) и индивидуальные маркированные криопробирки (NuncCryoTube, США). В дальнейшем проводилась криоконсервация с помощью программного замораживателя «Ice-Cube 14S» (Австрия) с контролируемой скоростью охлаждения, составляющей –1°С/мин в диапазоне от +4°С до –4°С, и –5°С/мин в диапазоне от –40 до –12°С. После этого образцы помещались в жидкий азот (-196°С), где хранились до использования.

Иммунотерапия ДК-вакциной проводилась в режиме 21-дневных циклов. В день 0 пациенты получали 300 мг циклофосфамида внутримышечно с целью элиминации Т-лимфоцитов с иммуносупрессирующей активностью. В день 4 21-дневного цикла проводилась фотодинамическая терапия с введением солей хлорина в дозе 1 мг/кг массы тела, облучением опухолевого очага красным светом с длиной волны 662 нм в дозе 400 Дж через 2 часа после введения фотосенсибилизатора. Через 6 час свежие или размороженные ДК вводили в ФДТ-облученный опухолевый очаг. Введение продолжалось ежедневно с 4-го по 8-й дни 21-дневного цикла ДК-ФДТ иммунотерапии.

Токсичность оценивали по шкале NCI CTC AE v.3. Оценка эффективности лечения осуществлялась по критериям RECIST. Время до прогрессирования определяли как время от первого введения лекарственных средств в 1 цикле (начало лечения) до выявления признаков прогрессирования заболевания, общую выживаемость — от начала лечения до смерти больного от любой причины. При отсутствии данных за прогрессирование на момент смерти наблюдение оставалось неполным.

Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета программ SPSS 18. Для анализа использовались описательные статистики, точный критерий Фишера, метод Каплана-Майера и метод пропорциональных рисков Кокса.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены пациенты с распространенным опухолевым процессом, низкой ожидаемой эффективностью зарегистрированного в РФ лекарственного лечения и низкой ожидаемой продолжительностью жизни. Вместе с тем, понимание возможности увеличения времени до прогрессирования и общей выживаемости, повышение эффективности системы организации медицинской помощи на основе обеспечения доступности для населения эффективных технологий оказания медицинской помощи (Государственная программа развития здравоохранения, Концепция-2020) позволило провести клиническую и иммунологическую оценку перспективной технологии у этой категории больных.

Применение ДК-ФДК иммунотерапии позволяло достичь клинического эффекта у 37% больных и объективного ответа у 7,4% пациентов. Клиническая эффективность ДК-ФДТ иммунотерапии представлена в табл. 2.

Судя по представленным данным, медиана времени до прогрессирования в целом по двум группам больных (1 гр. получила 1-2 цикла иммунотерапии; 2 гр. – 3 и более циклов), составила 2,5 мес. (1,8 и 4 мес. соответственно); медиана общей выживаемости, соответственно 2,5 и 8,4 мес. (рис. 1 и 2).

При сравнении 2-х групп больных статистически значимых различий не было получено. Вместе с тем, обращает на себя внимание большая интенсивность предшествующего лечения у этих пациентов, что позволяет предположить наличие у них более резистентных форм заболевания.

ДК-ФДТ иммунотерапия удовлетворительно переносилась большинством пациентов. Серьезных нежелательных явлений, нежелательных явлений 4-5 ст., связанных с терапией, не наблюдалось, за исключением 4% больных, у которых были выявлены лейкоцитоз или лихорадка 3 ст., а также болезненность в месте введения, требовавшая обезболивания слабыми опиатами. Наиболее частым нежелательным явлением был гриппоподобный синдром 1–2 ст., отмечавшийся у 54% пациентов.

Таблица 2. Клиническая эффективность ДК-ФДТ иммунотерапии у больных диссеминированной меланомой с исчерпанными возможностями лекарственного лечения

Показатель	1-2 цикла	3 и более циклов	p	Всего
Полный регресс (%)	0	0	**0,018**	0
Частичный регресс (%)	1 (7,1%)	1 (7,7%)		2 (7,4%)
Объективный ответ (%)	**1 (7,1%)**	**1 (7,7%)**		**2 (7,4%)**
Стабилизация (%)	1 (7,1%)	7 (53,8%)		8 (29,6%)
Клинический эффект (%)	**2 (14,3%)**	**8 (61,5%)**		**10 (37%)**
Прогрессирование (%)	12 (85,7%)	5 (38,5%)		17 (63%)
Время до прогрессирования (медиана, мес.)	**1,8**	**4**	**0,001**	**2,5**
95% ДИ	0,4-3,3	2,7-5,3		1,7-3,3
1-летняя выживаемость без прогрессирования	0	9	40	5
Общая выживаемость (медиана, мес.)	**4,8**	**10,9**	**0,036**	**8,4**
95% ДИ	3,3-6,3	1,3-20,6		4,2-20,6
1-летняя общая выживаемость	26	47		37

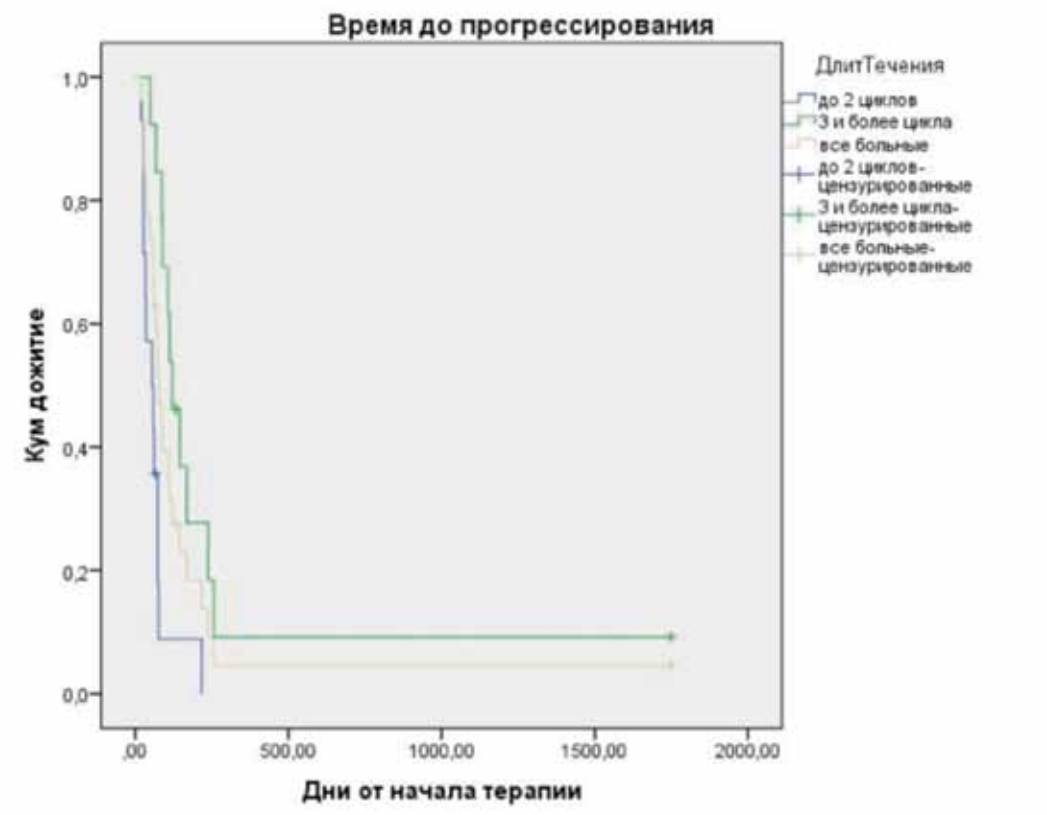


Рис. 1. Кривые времени до прогрессирования опухолевого процесса у больных диссеминированной меланомой, получавших ДК-ФДТ иммунотеарпию

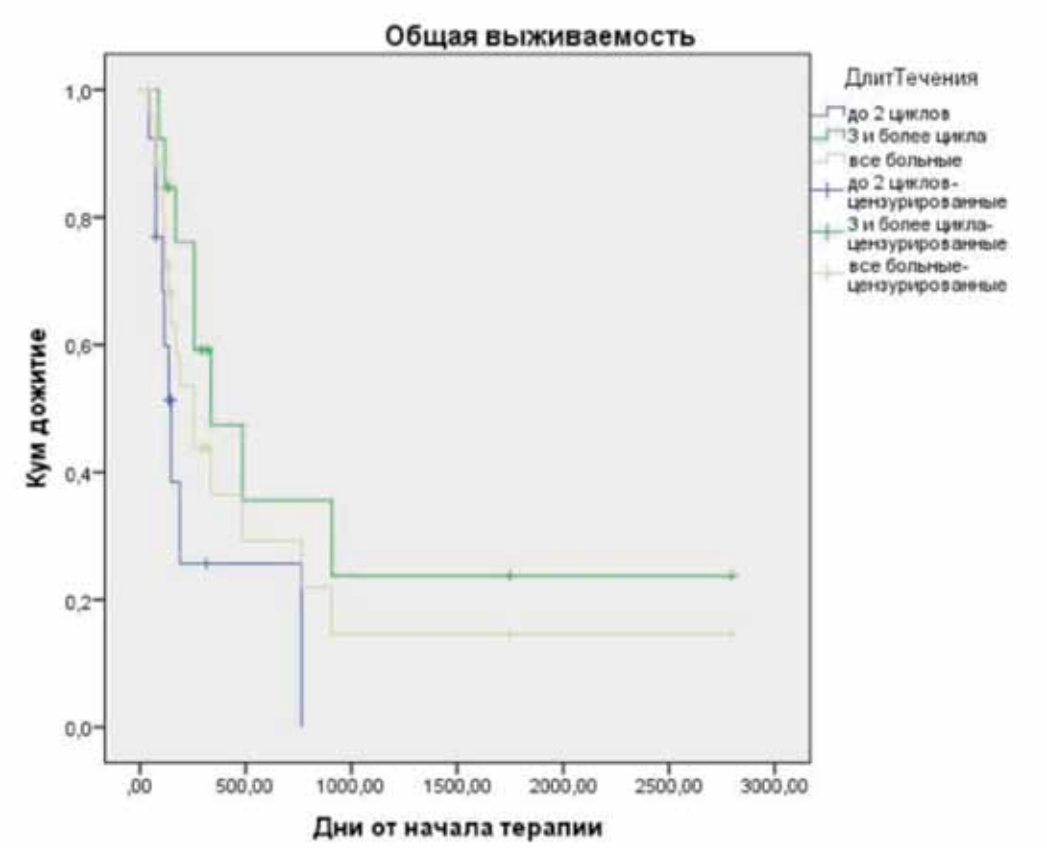


Рис. 2. Кривая общей выживаемости больных диссеминированной меланомой, получавших ДК-ФДТ иммунотерапию

Заслуживающими внимания оказались наблюдения за пациентами, которым было продолжено лечение. Так, у одной пациентки (А., 55 лет) из 2-х больных, достигших частичного регресса, была произведена неполная циторедуктивная операция и вакцинотерапия продолжена с помощью зрелых аутологичных ДК, нагруженных раково-тестикулярными антигенами, которая продолжалась в течение последующих 2,5 лет. Эффект терапии без признаков прогрессирования опухолевого процесса у этой пациентки сохраняется уже более 4-х лет. У другой больной (К., 54 лет), получившей 3 цикла ДК-ФДТ иммунотерапии, наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса через 3 мес. от начала лечения. Однако продолжительность ее жизни составила более 7 лет.

Результаты клинической эффективности, полученные в нашем исследовании, полностью согласуются с результатами работ, основанных на применении дендритноклеточных технологий, использующих полиэпитопные антигены и зрелые ДК (на сегодняшний день в доступной литературе нет аналогов клинических исследований по использованию незрелых костномозговых ДК).

Так, в работе C. Oshita и соавт. [15] частота объективных ответов составила 4% (95% ДИ 0-15%), а клинический эффект был достигнут у 29% (95% ДИ 11-47%) пациентов. В исследовании E. Ellbaek и соавт. [10] не наблюдали объективных ответов, но у 56% пациентов была отмечена стабилизация заболевания. Медиана общей выживаемости больных в этом исследовании составила 9,4 мес. R. Tepiakis и соавт. [21] отмечали стабилизацию заболевания у 24% пациентов, при этом медиана общей выживаемости была 9 мес. Похожие результаты были получены A. Ribas с соавт. – контроль роста опухоли у 27% больных [17]. Наши собственные данные свидетельствуют о схожей эффективности подобных вакцин: у пациентов с диссеминированной меланомой, получавших ДК-вакцину на основе зрелых ДК, нагруженных раково-тестикулярными антигенами, частота объективного ответа составила 4%, клиническая эффективность – 38% при медиане общей выживаемости в 11,5 мес [1]. Несколько выпадает из этого ряда работ исследование R.O. Dillman с соавт. [8], где 24% больных имели 4 стадию заболевания, при этом медиана общей выживаемости составила 18,8 мес. и авторы отмечают высокую безопасность данной технологии.

Необходимо отметить, что в настоящее время, достигнут существенный прорыв в лечении диссеминированной меланомы благодаря новым лекарственным препаратам – ингибиторам иммунологического синапса (immune checkpoint inhibitor). Так, эффективность ингибиторов PD1, в настоящее время, приближается к 26-32% при использовании их во 2-й и последующих линиях лекарственного лечения [19, 23, 24]; медиана общей выживаемости превышает 24 мес. Вместе с тем, возможность терапии ингибиторами контрольных точек не снижает значимость описываемой нами технологии, которая обладает принципиально иным механизмом действия – стимулирует образование выраженной лимфоидной инфильтрации в отдаленных, не подвергнутых облучению, опухолевых очагах (рис. 3.) [5]. Именно такая лимфоидная инфильтрация является необходимым условием для достижения эффекта ингибиторов PD-1 [22].

Тезис о возможном отсроченном эффекте вакцинотерапии и влиянии его на эффективность последующего лечения поддерживается результатами исследования R. Ridolfi и соавт. [18], где эффективность химиоиммунотерапии больных меланомой кожи после вакцинотерапии составила 63,6%, тогда как без этой комбинации эффект описан только для 30% случаев [20].

При анализе результатов лабораторного иммунологического обследования наблюдали различную динамику иммунологических показателей у больных с положительным клиническим эффектом (частичный регресс или стабилизация процесса) (КЭ) и прогрессированием заболевания (ПЗ), которые получили 2 и более цикла иммунотерапии. В процессе лечения обнаружили отличия в количественном изменении содержания Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$) и цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) ($CD3^+CD8^+$) у пациентов с КЭ и ПЗ, что нашло выражение в определении иммунорегуляторного индекса (табл. 3, рис. 4), этот показатель был достоверно выше у больных с PD на протяжении нескольких циклов вакцинотерапии, что свидетельствовало о преобладании субпопуляции ЦТЛ у больных с положительной клинической динамикой. При этом у больных с КЭ на протяжении трех циклов вакцинотерапии количественное содержание активированных ЦТЛ ($CD3^+CD8^+HLA\text{-}DR^+$) было существенно выше, чем у больных с ПЗ, а затем этот показатель снижался, что можно объяснить вероятной миграцией активированных ЦТЛ в тканевые структуры опухоли (рис. 4).

Что касается изменений количества Т-хелперов, экспрессирующих на своей поверхности антигены HLA-DR, их содержание увеличивалось в периферической крови пациентов с КЭ к завершению лечения, что свидетельствует о нарастании их активности, и снижалось у больных с ПЗ (рис. 6).

В нашем исследовании наблюдалось достоверное увеличение абсолютного содержания NKT-клеток ($CD3^+CD16^+CD56^+$), в том числе

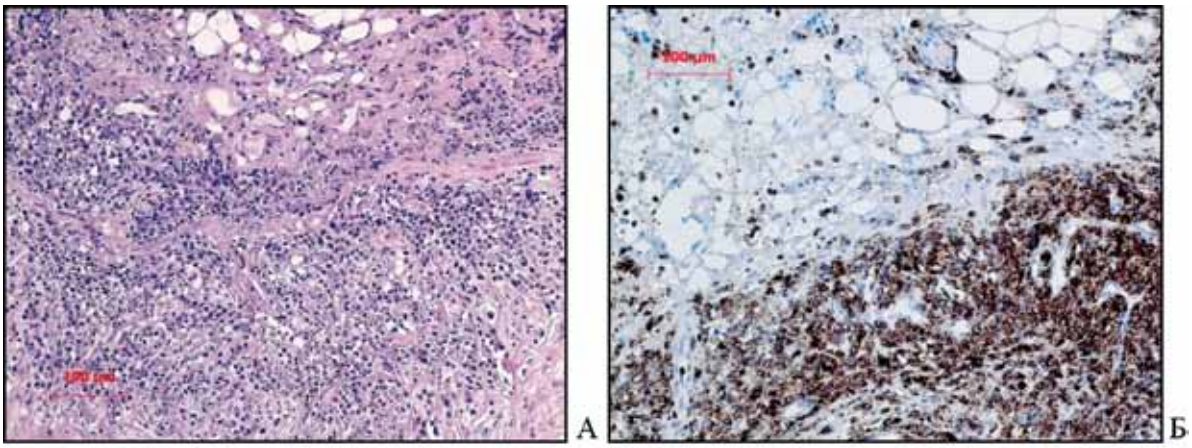


Рис. 3. Инфильтрация лимфоцитами опухолевого очага после проведения 2-х циклов ДК-ФДТ иммунотерапии. А – гематоксилин-эозин, Б – иммуногистохимическое окрашивание на общий лейкоцитарный антиген (LCA) [5]

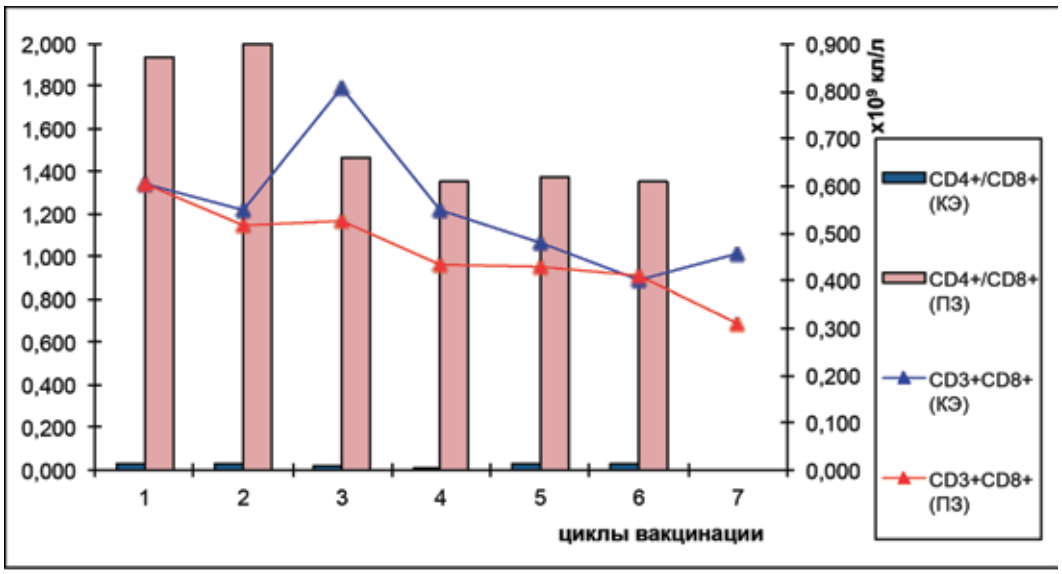


Рис. 4. Динамика количественного содержания ЦТЛ в периферической крови больных диссеминированной меланомой с различным клиническим эффектом и регуляторного индекса, выражающегося в отношении количества $CD4^+$ и $CD8^+$ лимфоцитов (различия достоверны, 0,0001<p<0,02)

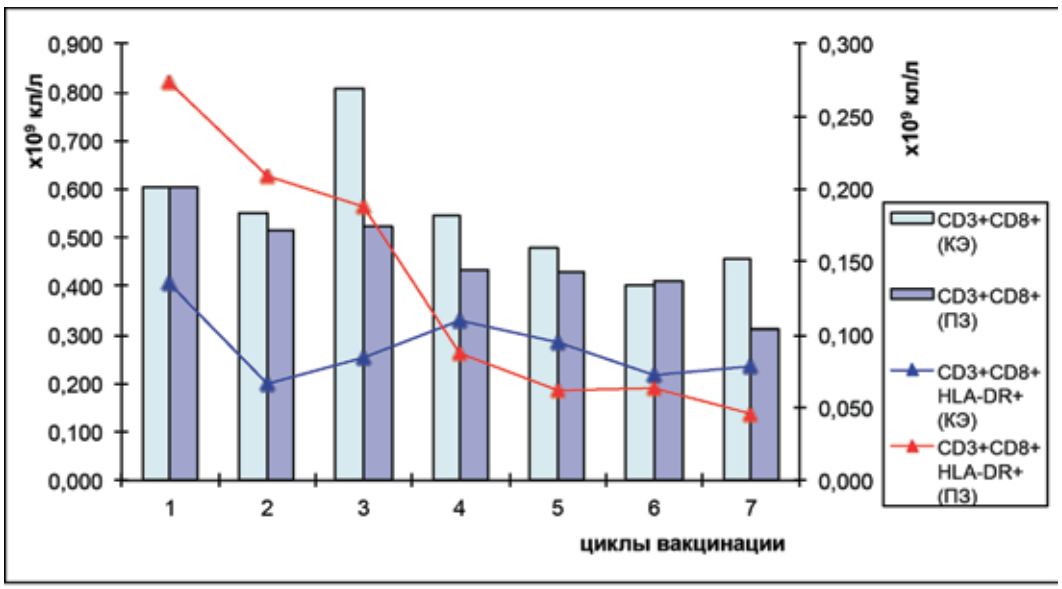


Рис. 5. Динамика абсолютного содержания цитотоксических Т-лимфоцитов и активированных цитотоксических Т-лимфоцитов ($HLA\text{-}DR^+$) в периферической крови больных диссеминированной меланомой с различным клиническим эффектом в процессе ДК-ФДТ иммунотерапии

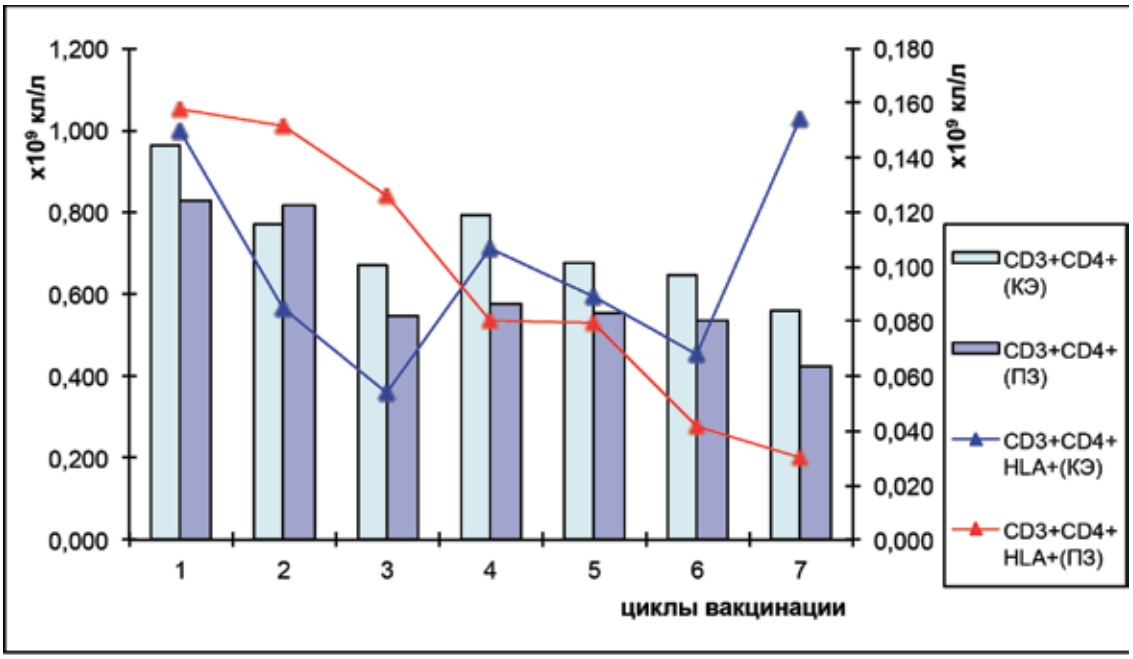


Рис. 6. Динамика абсолютного содержания Т-хелперов и активированных Т-хелперов (HLA-DR$^+$) в периферической крови больных диссеминированной меланомой с различным клиническим эффектом в процессе ДК-ФДТ иммунотерапии

Таблица 3. Анализ субпопуляций лимфоцитов периферической крови больных диссеминированной меланомой в процессе иммунотерапии ДК-ФДТ иммунотерапии

Измеряемый показатель (х109 кл/л)	КЭ (n=7)					ПЗ (n=10)				
	1	2	3	4	6	1	2	3	4	6
CD3+CD19-	1,31±0,318	1,28±0,236	1,07±0,286	1,22±0,236	0,91±0,139	1,40±0,417	1,26±0,095	1,04±0,160	1,05±0,150	0,68±0,075
CD3+CD19+	0,19±0,047	0,23±0,045	0,15±0,038	0,17±0,055	0,19±0,075	0,17±0,068	0,09±0,025	0,11±0,031	0,10±0,040	0,09±0,020
CD3+CD4+	0,97±0,167	0,77±0,131	0,68±0,176	0,80±0,118	0,64±0,158	0,83±0,257	0,81±0,144	0,54±0,084	0,57±0,075	0,53±0,015
CD3+CD4+HLA-DR+	0,15±0,029	0,09±0,025	0,05±0,014	0,107±0,015	0,06±0,016	0,15±0,026	0,15±0,034	0,12±0,028	0,08±0,060	0,04±0,029
CD3+CD8+	0,60±0,087	0,55±0,141	0,81±0,425*	0,547±0,120	0,40±0,053	0,60±0,118	0,51±0,070	0,52±0,099*	0,43±0,065	0,41±0,070
CD3+CD8+HLA-DR+	0,14±0,048	0,07±0,041	0,09±0,012	0,110±0,010	0,07±0,013	0,27±0,123	0,20±0,058	0,18±0,079	0,08±0,043	0,06±0,003
CD3+CD16+CD56+	1,06±0,021*	0,04±0,019	0,19±0,157	0,026±0,010	0,05±0,032	0,21±0,095*	0,17±0,046	0,21±0,060	0,11±0,045	0,13±0,005
CD3-CD16+CD56+	0,35±0,054*	0,39±0,085	0,35±0,134	0,251±0,076	0,26±0,099	0,51±0,998*	0,34±0,101	0,29±0,089	0,09±0,010	0,13±0,005
CD4+CD25brightCD127low	0,06±0,003	0,05±0,024	0,03±0,005	0,041±0,009	0,04±0,002	0,04±0,011	0,04±0,006	0,03±0,005	0,03±0,015	0,03±0,008
CD3+CD4+CD8+	0,03±0,005	0,03±0,004	0,02±0,003	0,012±0,002	0,03±0,014	0,04±0,014	0,02±0,007	0,02±0,009	0,020	0,02±0,004
CD4+/CD8+	0,034±0,005*	0,03±0,004*	0,02±0,003*	0,012±0,002*	0,03±0,014*	1,93±0,600*	2,08±0,486*	1,47±0,209*	1,35±0,050*	1,35±0,250*

* — 0,0001<p<0,05
КЭ — клинический эффект (частичный регресс или стабилизация опухолевого процесса); ПЗ – прогрессирование заболевания

увеличение референсных значений, у больных с ПЗ до начала лечения; далее, в процессе ДК-ФДТ иммунотерапии, их количество снижалось и сохранялось на определенном уровне, причем у больных с КЭ, их содержание было более низким (табл. 3). В литературе нет единого мнения по поводу роли NKT-клеток в противоопухолевом иммунитете, но тем не менее, клинические наблюдения позволяют рассматривать увеличение количества NKT-клеток как неблагоприятный прогностический признак [4].

Абсолютное содержание естественных киллерных клеток (CD3$^+$CD16$^+$CD56$^+$) до начала лечения было достоверно выше у больных с ПЗ, но затем существенно снижалось в процессе терапии, в то время как у больных с положительной клинической динамикой не наблюдали негативных количественных изменений этой популяции клеток. Учитывая, что NK-клетки рассматриваются как играющие важную роль в индукции противоопухолевого иммунного ответа, можно рассматривать тенденцию снижения численности этой субпопуляции клеток у больных с ПЗ, как неблагоприятную [3].

Субпопуляция регуляторных Т-лимфоцитов, определяемая триадой антигенов CD4$^+$CD25^{bright}CD127^{low}, характеризовалась малой

численностью, не превышающей референсных значений у обеих групп пациентов, что говорит о достаточном влиянии вводимой дозы циклофосфамида, и имела более выраженную тенденцию к снижению у больных с КЭ.

Таким образом, у больных диссеминированной меланомой ДК-ФДТ иммунотерапия безопасна и не сопровождается нежелательными явлениями 3–5 ст. Направленность изменений иммунологических и клинических параметров часто оказывается неоднозначной, но позволяет в целом говорить об усилении опухолеспецифического иммунного ответа и его корреляции с клинической эффективностью.

Прогресс в этой области может быть связан с дальнейшим изучением молекулярно-генетических особенностей развития противоопухолевого иммунного ответа у пациентов с диссеминированной меланомой.

Выводы:

1. Иммунотерапия на основе аутологичных незрелых костномозговых дендритных клеток в сочетании с фотодинамической терапией и низкими дозами циклофосфамида является эффективным методом активной специфической иммунотерапии и оказывает клинически значимый противоопухолевый эффект у больных диссеминированной меланомой [частичный регресс у 7,4% больных, стабилизация опухолевого процесса у 37% пациентов].

2. ДК-ФДТ иммунотерапия хорошо переносится больными и не вызывает тяжелых местных и общих токсических реакций 4-5 ст. У 4% больных были выявлены лейкоцитоз или лихорадка 3 ст., а также болезненность в месте введения, требовавшая обезболивания слабыми опиатами. Наиболее частым нежелательным явлением был гриппоподобный синдром 1-2 ст., наблюдаемый у 54% пациентов.

3. Использование иммуномодулирующих эффектов фотодинамической терапии и циклофосфамида перед каждым 21-дневным циклом иммунотерапии аутологичными незрелыми костномозговыми дендритными клетками позволяет повысить эффективность лечебной вакцинотерапии, достичь клинической эффективности у 37% (95% ДИ 14-61%) больных и увеличения медианы общей выживаемости в 8,4 мес. у больных с исчерпанными возможностями стандартного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балдуева И.А., Новик А.В., Нехаева Т.Л. и соавт. Успехи и перспективы клеточной иммунотерапии метастатической меланомы кожи // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4. – С. 19-19.
2. Балдуева И.А., Моисеенко В.М., Гельфонд М.Л. и соавт. Разработка вакцины на основе костномозговых предшественников дендритных клеток (ДК), сенсибилизированных фотомодифицированной опухолью для лечения больных с диссеминированной меланомой кожи // Мед. иммунол. – 2011. – Т. 13. – С. 447.
3. Борунова А.А., Чкадуа Г.З., Заботина Т.Н., Кадагидзе З.Г. Изучение популяции CD16+ лимфоцитов у онкологических больных на фоне вакцинотерапии // Мед. иммунол. – 2006. – Т. 8. – № 2–3. – С. 334.
4. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Славина Е.Г. NKT-клетки и противоопухолевый иммунитет // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10. – №3. – С. 9-15.
5. Моисеенко В.М., Балдуева И.А., Гельфонд М.Л. и соавт. Иммунотерапия костномозговыми предшественниками дендритных клеток, сенсибилизированных фотомодифицированными опухолевыми клетками in vivo, больных с диссеминированными солидными опухолями. – Медицинская технология, СПб., 2011. – 23 с.
6. Моисеенко В.М., Гельфонд М.Л., Балдуева И.А. и соавт. Лечение диссеминированной меланомы вакциной на основе дендритных клеток, активированных опухолевыми клетками в состоянии фотоиндуцированного фотодитазином апоптоза // Рос. Биотер. Журнал. – 2009. – Т. 8. – № 2. – С. 37—38.
7. Bora C.R., Martinez L. Clinical development in dendritic cell based immunotherapy // J. Stem Cell Res. and Therap. – 2016. – Vol. 1. – Issue 2.
8. Dillman R. O., McClay E. F., Barth N. M. et al. Dendritic versus tumor cell presentation of autologous tumor antigens for active specific immunotherapy in metastatic melanoma: Impact on long-term survival by extent of disease at the time of treatment // Cancer Biother Radiopharm. – 2015. – Vol. 30. – Issue 5. – P.187-194.
9. Dillman R.O., Nistor G.I., Cornforth A.N. Dendritic cell vaccines for melanoma: past, present and future // Melanoma Management – 2016. – Vol.3. – № 4. – P. 273-289.
10. Ellebaek E., Engell-Noerregaard L., Iversen T. Z. et al. Metastatic melanoma patients treated with dendritic cell vaccination, interleukin-2 and metronomic cyclophosphamide: Results from a phase ii trial // Cancer Immunol Immunother. – 2012. – Vol. 61– Issue 10. – P. 1791-1804.
11. Hanks B.A. Immune evasion pathways and the design of dendritic cell-based cancer vaccines // Discovery Med. – 2016. — Published on February.
12. Korbelik M. PDT-associated host response and its role in the therapy outcome // Lasers Surg Med. – 2006. – Vol. 38. – Issue 5. – P. 500-508.
13. Korbelik M., Stott B., Sun J. Photodynamic therapy-generated vaccines: relevance of tumour cell death expression // Br J Cancer. – 2007. – Vol. 97 (10). – P. 1381-1387.
14. Lesterhuis W.L., de Vries J.M., Schreibelt G. et al. Route of administration modulates the induction of dendritic cell vaccine-induced antigen-specific T cells in advanced melanoma patients // Clin. Cancer Res. – 2016. – Vol. 17. – № 17. – P.5725-5735.
15. Oshita C., Takikawa M., Kume A. et al. Dendritic cell-based vaccination in metastatic melanoma patients: Phase ii clinical trial // Oncol Rep. – 2012. – Vol. 28. – Issue 4. – P. 1131-1138.

16. Radomski M., Zeh H.J., Edington H.D. et al. Prolonged intralymphatic delivery of dendritic cells through implantable lymphatic ports in patients with advance cancer // J. ImmonoTher. Cancer – 2016. – Vol. 4. – P. 24.
17. Ribas A., Camacho L. H., Lee S. M. et al. Multicenter phase ii study of matured dendritic cells pulsed with melanoma cell line lysates in patients with advanced melanoma // J. Transl. Med. – 2010. – Vol. 8. – I. 89.
18. Ridolfi L., Petrini M., Fiammenghi L. et al. Unexpected high response rate to traditional therapy after dendritic cell-based vaccine in advanced melanoma: Update of clinical outcome and subgroup analysis // Clin Dev Immunol. – 2010. – Vol. 2010. – I. 504979.
19. Robert C., Ribas A., Wolchok J. D. et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: A randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial // Lancet. – 2014. – Vol. 384. – I. 9948. – P. 1109-1117.
20. Sasse A. D., Sasse E. C., Clark L. G. et al. Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – Vol. 1. – P. CD005413.
21. Trepiakas R., Berntsen A., Hadrup S. R. et al. Vaccination with autologous dendritic cells pulsed with multiple tumor antigens for treatment of patients with malignant melanoma: Results from a phase i/ii trial // Cytotherapy. – 2010. – Vol. 12. – I. 6. – P. 721-734.
22. Tumeh P. C., Harview C. L., Yearley J. H. et al. Pd-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance // Nature. – 2014. – Vol. 515. – I. 7528. – P. 568-571.
23. Weber J. S., Kudchadkar R. R., Gibney G. T. et al. Phase i/ii trial of pd-1 antibody nivolumab with peptide vaccine in patients naive to or that failed ipilimumab // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 31. – abstr 9011.
24. Weber J. S., Kudchadkar R. R., Gibney G. T. et al. Updated survival, toxicity, and biomarkers of nivolumab with/without peptide vaccine in patients naive to, or progressed on, ipilimumab (ipi) // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol. 32. – abstr 3009.
25. Zheng Y., Yin G., Le V. et al. Photodynamic-therapy Activates Immune Response by disrupting Immunity Homeostasis of Tumor Cells, which Generates Vaccine for Cancer Therapy // Int. J. Biol. Sci. – 2016. –Vol. 12 (1). – P. 120-132.

Поступила в редакцию 16.01.2017 г.

I.A. Baldueva[1], A.V. Novik[1], T.L. Nekhaeva[1], A.B. Danilova[1], S.A. Protsenko[1], M.L. Gelfond[1,2], N.P. Pipia[1], N.V. Emelyanova[1], N.A. Avdonkina[1], O.A. Galiullina[1], A.I. Semenova[1], G.M. Teletaeva[1], D.Kh. Latipova[1], Yu.I. Komarov[1], E.M. Anokhina[1], Z.S. Kotova[1], T.Yu. Semiglazova[1,2], A.M. Shcherbakov[1,2], A.M. Belyaev[1,2]

Perspectives in active specific immunotherapy with autologous immature dendritic cells combined with photodynamic therapy and cyclophosphamide in patients with disseminated melanoma resistant to standard therapy

[1]N.N. Petrov Research Institute of Oncology,
[2]I.I. Mechnikov North-West State Medical University,
St. Petersburg

There are described the results of clinical and immunological efficacy assessment of active specific immunotherapy with autologous immature dendritic cells (DC) combined with photodynamic therapy (PDT) and cyclophosphamide (C) in disseminated melanoma patients, resistant to standard therapy. 27 patients treated in the N.N. Petrov Research Institute of Oncology were included in the study from 2007 till 2016. Immunotherapy was conducted in a 21-day cycles. Therapy included following steps: 1) preparation of individual vaccine preparation from bone-marrow derived DC with immune phenotype $CD34^-/CD14^-/CD1a^+/CD83^-/CD80^{-/+}/CD86^{-/+/}HLA-DR^+$; 2) Intramuscular 300 mg C injection in day 1 of treatment cycle for elimination T-lymphocytes with immunosuppressing activity; 3) PDT with chlorin salts at day 4 six hours before start of vaccinotherapy; 4) Daily intralesional injections of DC vatccine in irradiated lesions in the dose $1x10^6$ DC cells/kg. Clinical and immunological efficacy was assessed in 27 patients. Fourteen (52%) patients received 1-2 cycles of therapy, 13(48%) received 3 or more cycles. No complete response was seen. Partial response (RECIST 1.1) was found in 2 (7,4%) patients, stable disease in 8 (29,6%) patients. Seventeen (63%) patients progressed. Median time to progression (TTP) was 2.5 month, median overall survival (OS) 8.4 month. One-year survival was 5% and 37% for TTP and OS, respectively. No adverse events (AE) of grade 4-5 (CTC AE v4) were seen. Grade 3 fever was registered in 4% of patients. Grade 1-2 AE were found in 54% of patients. Immunologic assessment revealed significant decline of immunoregulatory index (CD/CD8) caused by prevalence of cytotoxic T-lymphocytes in peripheral blood of responding patients (patients with clinical benefit). Tendency for elevation of absolute number of activates T-helpers and cytotoxic T-lymphocytes together with low T-regulatory cells concentration was also found. Combination therapy using immunomodulatory effects of C, PDT and DC vaccine in 21-day treatment cycles produce promising activity and favorable toxicity profile in heavily pretreated disseminated melanoma patients.

Key words: dendritic cells, immunotherapy, photodynamic therapy, disseminated melanoma

©Коллектив авторов, 2017
УДК 616-006.04:615.2
Вопросы онкологии, 2017. Том 63, № 2

Т.Ю. Семиглазова[1,2], С.А. Проценко[1], А.Н. Стуков[1], И.А. Балдуева[1,2], А.И. Семенова[1], А.В. Новик[1], Л.В. Филатова[1,2], С.М. Алексеев[1], Д.Х. Латипова[1], Г.М. Телетаева[1], Ю.И. Комаров[1], М.С. Моталкина[1], В.В. Клименко[1], М.А. Осипов[1], З.С. Котова[1], Е.В. Харченко[1], Е.М. Анохина[1], Н.Н. Буевич[1]

Как изменились подходы к лекарственной терапии злокачественных опухолей (первому отечественному противоопухолевому препарату посвящается)

[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
[2] ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,
Санкт-Петербург

В 1947 году в Институте онкологии в Ленинграде впервые в СССР Л.Ф. Ларионовым и В.Г. Немецем был разработан и клинически апробирован первый отечественный цитостатик эмбихин. На протяжении последующих десятилетий в рамках отечественных и международных исследований было изучено более 150 различных противоопухолевых препаратов и средств сопроводительной терапии, вошедших в практику современной онкологии и гематологии. Базируясь на результатах фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, в Институте успешно изучаются и внедряются все новые подходы в системном лечении злокачественных опухолей, включающие таргетную терапию и иммунотерапию.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, первый цитостатик, эмбихин, таргетная терапия, иммунотерапия

Сегодня в рамках отечественных и международных клинических испытаний изучено уже более 150 различных противоопухолевых препаратов и средств сопроводительной терапии, вошедших в практику современной онкологии и гематологии. Начало развитию отечественного противоопухолевого лекарственного лечения злокачественных опухолей было положено еще в 40-х годах прошлого века, на экспериментальном этапе становления системной противоопухолевой терапии, когда произошло одно из самых знаменательных событий в развитии отечественной онкологии. В 1947 году в Институте онкологии АМН СССР (г. Ленинград) впервые в СССР был применен в клинической практике первый отечественный препарат эмбихин. Препарат был разработан Леонидом Федоровичем Ларионовым – руководителем лаборатории экспериментальной терапии рака, созданной в 1945 году при поддержке директора Института Николая Николаевича Петрова, и профессором Ленинградского технологического института Вульфом Григорьевичем Немецем [2, 8].

В 1946 году в зарубежной печати появилась первая статья A. Gilman и F.S. Philips [2, 25] о возможной активности азотистых ипритов при гемобластозах. Через год в Ленинграде под руководством Л.Ф. Ларионова и В.Г. Немеца уже был синтезирован целый ряд производных азотистых ипритов (хлорэтиламинов), в числе которых был и метил-бис-(β-хлорэтил)-амин, обозначенный авторами как эмбихин. Доступных сведений ни о методике лечения хлорэтиламинами в клинике, ни о дозах и способах их введения в то время не было. Только в 1948 году вышла работа Грэфа о действии однократных смертельных доз азотистых ипритов у животных при разных способах введения [2, 26]. Доклиническое изучение противоопухолевых и токсических свойств эмбихина проводила сотрудница лаборатории экспериментальной терапии рака Лидия Леонидовна Малюгина, которая в 1947 году, по категорическому настоянию самого пациента, специальному разрешению правительственных и партийных инстанций и по настоятельной просьбе Николая Николаевича Петрова впервые ввела больному лимфопролиферативным заболеванием противоопухолевый препарат эмбихин [2].

Клиническое наблюдение: «Больной С., 49 лет, поступил в НИИ онкологии 08.12.1947 года с жалобами на слабость, быструю утомляемость, значительную потливость и похудание. Периферические лимфатические узлы во всех областях (шейные, подчелюстные, подбородочные, подмышечные, паховые) увеличены, некоторые до 4 см в диаметре. Лейкоцитоз – 35 тыс. при 78% лимфоцитов. Гистологическое исследование удаленного узла подтвердило диагноз лимфаденоза. Больному было сделано 30 введений эмбихина по 3 раза в неделю в дозе 4-5 мг. Все лимфатические узлы значительно уменьшились, некоторые почти перестали прощупываться.

Полностью прекратились клинические симптомы. Выписан 19.03.1948 г. Затем через 2 месяца последовал очередной цикл химиотерапии. При выписке 07.06.1948 г. клинический анализ крови нормализовался. В дальнейшем число лейкоцитов держится в пределах 10.000-16.000 тыс. (процент лимфоцитов 70-80, нейтрофилов 16-20). От начала лечения прошло два года и пять месяцев» [2].

С 1947 года монохимиотерапию эмбихином больным «белокровием», лимфогранулематозом, некоторыми опухолями продолжат научные сотрудники НИИ онкологии АМН ССР — Е.М. Кузьмина, О.Н. Никонова, Ю.В. Петров, Е.А. Цель [2]. В 1950 году Л.Ф. Ларионову и В.Г. Немецу «За разработку нового метода лечения лимфогранулематоза и белокровия препаратом «Эмбихин» и внедрение его в практику здравоохранения» присуждена Сталинская премия третьей степени. В 1951 году вышла монография Л.Ф. Ларионова «Лечение белокровия и лимфогранулематоза эмбихином» [2]. В этом же году Л.Ф. Ларионов был переведен на работу в Москву в недавно созданный Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР, где он также организовал лабораторию экспериментальной химиотерапии опухолей, которой руководил до последних дней жизни [8]. Талант экспериментатора, сила научного предвидения, аналитический ум и широкая эрудиция, а также слаженная работа единомышленников (В.Г. Немеца, И.Я. Постовского, З.В. Пушкарева, И.Л. Кнунянц, О.Ф. Гинзбург, Л.Б. Радиной) позволили академику АМН СССР, профессору Л.Ф. Ларионову заложить более полувека назад фундамент всей современной лекарственной терапии злокачественных опухолей [2-4, 6, 24].

1. Злокачественная опухоль – это потенциально системное заболевание. Л. Ф. Ларионов защитил в 1937 году докторскую диссертацию на тему «Эндокринные железы и рак», блестяще обосновав положение, что рак – это болезнь всего организма, причиной развития которой может быть нарушение функций эндокринной системы.

2. Нет универсального средства, эффективного при всех злокачественных новообразованиях. «Идея создания универсального препарата против всех злокачественных опухолей абсурдна», напишет Л. Ф. Ларионов.

3. Избирательное действие противоопухолевых препаратов. Спектр действия цитостатиков ограничивается несколькими опухолями, в связи с чем необходимо создание большего числа противоопухолевых препаратов с различным механизмом действия. «Так, при лимфогранулематозе наиболее эффективными являются эмбихин, новоэмбихин, допан; …ТиоТЭФ оказывает лечебное действие у ряда больных при раке яичников, раке молочной железы.».

4. Химический радикализм достигается высокими дозами цитостатиков. Для уничтожения всех опухолевых клеток с целью достижения полного выздоровления больного приходится временно жертвовать здоровыми органами и тканями.

5. Лечебный ответ на терапию опухоли обратно пропорционален массе опухоли.

6. Метастазы более чувствительны к противоопухолевому лекарственному лечению, чем первичная опухоль.

7. Комплексный подход в лечении злокачественных опухолей. В лабораторных условиях изучалось сочетанное действие на опухолевый процесс химиотерапии и хирургического воздействия.

8. Культуры и гетеротрасплантаты человеческих опухолей — оптимальная модель для изучения противоопухолевых препаратов.

9. Комбинированный подход к синтезу противоопухолевых препаратов. Основан на идее, которая была сформулирована еще в 1948 году, об использовании естественных метаболитов (производных пуринов, пиримидинов, аминокислот, а в наши дни и моноклональных антител) в качестве носителей цитотоксических групп.

После перевода Л.Ф. Ларионова в Москву направление экспериментальной лекарственной терапии в Институте онкологии было возобновлено в 1959 году с приходом талантливого токсиколога, профессора Николая Васильевича Лазарева, предложившего еще в 1946 году использовать в качестве стимуляторов репаративной регенерации нормальные метаболиты пуриновых и пиримидиновых оснований [1]. Другим вкладом Н.В. Лазарева в онкологию стало и учение об адаптогенах и о состоянии неспецифически повышенной сопротивляемости, а также его идея о значении физико-химических свойств химических соединений в их фармакологическом действии [8]. В 1961 году за своим учителем Н.В. Лазаревым в Институт онкологии после демобилизации последовал подполковник медицинской службы Михаил Лазаревич Гершанович (1924-2013) [8].

М. Л. Гершанович (18.09.1924–16.12.2013), заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, член редколлегии журнала «Вопросы онкологии», посвятил всю свою жизнь поиску новых методов химио- и гормонотерапии опухолей, средств профилактики и коррекции осложнений лекарственного лечения онкологических больных. С момента прихода М.Л. Гершановича в истории Института начался этап развития клинической химиотерапии злокачественных

опухолей. По совету своего друга и учителя Михаил Лазаревич одним из первых в нашей стране начал специализироваться по химиотерапии лимфомы Ходжкина, неходжкинских лимфом и различных солидных опухолей. В 1965 году он возглавил химиотерапевтическое отделение, а позже и весь отдел терапевтической онкологии [8]. На основе проведенных и руководимых Институтом клинических испытаний I-III фазы (в ряде случаев кооперированных с другими центрами) в практику был введен ряд отечественных противоопухолевых препаратов: проспидин (лечение саркомы Капоши, лимфом), карминомицин (химиотерапия саркомы мягких тканей и особенности – сарком матки) и многие другие. Михаил Лазаревич долгие годы являлся экспертом стран-членов Совета экономической взаимопомощи Восточной Европы по комплексной программе «Злокачественные новообразования». Еще в 1987 году под руководством проф. М.Л. Гершановича в Институте были начаты первые международные многоцентровые клинические исследования [8]. Являясь приверженцем сохранения качества жизни (КЖ) онкологических больных с распространенными формами болезни, Михаил Лазаревич всегда отмечал, что длительная стабилизация в результате противоопухолевой терапии диссеминированных форм солидных опухолей является оптимальным вариантом, который может быть достигнут пероральными цитостатиками длительного приема (например, капецитабином) [31] или редуцированными дозами цитостатиков в комбинации цисплатина с гемцитабином для метастатического рака молочной железы [30]. *В 2001 году М.Л. Гершанович вместе с коллективом выдающихся химиотерапевтов нашей страны во главе с профессором Наталией Иннокентьевной Переводчиковой был награжден Государственной премией «За клиническую разработку и внедрение в медицинскую практику новых эффективных методов лекарственной терапии злокачественных опухолей».*

Учениками М.Л. Гершановича в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова накоплен богатый опыт лекарственного лечения больных лимфопролиферативными заболеваниями, раком молочной железы, яичников, легкого, предстательной железы, органов желудочно-кишечного тракта, головы и шеи, герминогенными опухолями, меланомой кожи, саркомами мягких тканей и костей, злокачественными опухолями других локализаций [7, 11-23, 27-32].

Основываясь на основных принципах лекарственной терапии злокачественных опухолей, сформулированных еще 70 лет назад Леонидом Федоровичем Лазаревым, по инициативе директора Института, академика РАМН Кайдо Пауловича Хансона в 1996 году было создано принципиально новое научно-клиническое подразделение института — отделение биотерапии и комплексного лечения солидных опухолей. Организация отделения была продиктована необходимостью разработки и внедрения в клиническую онкологию новых методов биотерапии, современных клеточных технологий. С момента организации до 2010 года отделением руководил профессор, доктор медицинских наук Владимир Михайлович Моисеенко [9]. В течение последних десятилетий в Институте ведется большая научно-практическая работа по иммунотерапии злокачественных опухолей: изучение противоопухолевого иммунитета и современных иммуноонкологических препаратов, разработка новых способов иммунотерапии, противоопухолевых вакцин, а также современных направлений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых и детей с различными злокачественными опухолями [8].

На протяжении последнего десятилетия в Институте успешно работает Центр по лечению герминогенных опухолей у взрослых и детей с командой высококвалифицированных профессионалов-онкологов, включающей хирургов (урологов, гинекологов, торакальных и абдоминальных хирургов), специалистов по лекарственной терапии (химиотерапевтов, онкопедиатров) [13]. Комплексный мультидисциплинарный подход в соответствии с современными международными стандартами дает возможность полного излечения пациентов герминогенными опухолями при проведении лечения, включающего интенсивную химиотерапию (при необходимости — высокодозную химиотерапию с трансплантацией стволовых клеток периферической крови), хирургическое лечение, по показаниям – лучевую терапию. Ежегодно в отделении получают лечение до 40 первичных пациентов распространенными формами герминогенных опухолей.

При выборе тактики лечения по сравнению с высокочувствительными к химиотерапии опухолями (герминогенные, лимфопролиферативные) для всех других солидных опухолей критериями эффективности лекарственного лечения считается увеличение показателей продолжительности жизни и улучшение КЖ, что невозможно без обращения к личности человека. «Больной – это всегда человеческая личность, со всеми ее сложными переживаниями, а отнюдь не безличный случай», — напишет в монографии 1945 года «Вопросы хирургической деонтологии» основоположник отечественной онкологии Н.Н. Петров [10]. В последние годы в Институте внедряются методики по изучению КЖ с помощью различных опросников, направленных на выявление интересующих симптомов, установ-

ление параметров функционирования больных и выяснение их общего состояния. Из них врачи получают информацию о КЖ больных, которая может быть использована для повышения эффективности или коррекции лечения конкретного больного и служит критерием успешности и адекватности терапии [17-19].

Одним из направлений по улучшению КЖ больных рассматривается изучение эфферентной терапии, фотодинамической терапии и криотерапии в комбинированном лечении диссеминированных солидных опухолей. В настоящее время пациентам метастатическим колоректальным раком в качестве терапии первой линии проведено 160 сеансов экстракорпоральной гемокоррекции в комбинации с химиотерапией по схеме «FOLFOX+бевацизумаб» [5]. КЖ оценивается самими больными на протяжении всего лечения с помощью опросника EORTC (версия 3.0). Анализ отдаленных результатов позволит определить место представленных выше методов в комплексном лечении злокачественных опухолей.

В последнее десятилетие персонализация лекарственной терапии злокачественных опухолей, основанная на изучении индивидуальных особенностей опухоли и организма, является основным направлением современной онкологии. Определение таких предиктивных маркеров, как HER2 при раке молочной железы (РМЖ), CD20 — при злокачественной лимфоме, C-kit – при гастроинтестинальных стромальных опухолях, EGFR, ALK при немелкоклеточном раке легкого, KRAS при раке толстой кишки является обязательным при выборе противоопухолевой терапии. Коренные изменения в лекарственном лечении злокачественных опухолей связаны с появлением новых классов противоопухолевых средств, в первую очередь таргетных препаратов, направленных на определенную молекулярную мишень. Назначению данных противоопухолевых агентов предшествует молекулярно-генетическое тестирование биологического материала (ткани опухоли или крови больного) [12, 15, 17]. Так, например, применение таргетных препаратов, направленных на рецептор эпидермального фактора роста 2 типа (HER2), таких, как трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин (иммуноконъюгат) и лапатиниб, позволяет менять природу заболевания и значимо увеличивать все показатели выживаемости [18].

Доказано, что злокачественные опухоли характеризуются значительной гетерогенностью экспрессии молекулярно-генетических предиктивных маркеров. Прецизионный подход в выборе терапии обеспечивает 2–7 кратное увеличение ожидаемой эффективности лекарственного лечения для больных различными солидными опухолями основных локализаций. На большом клиническом материале с включением 1582 пациентов, получавших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, были изучены возможности использования молекулярных маркеров с предиктивной целью при выборе лекарственной терапии метастатических солидных опухолей: НМРЛ — экспрессия β-тубулина (TUBβIII) при назначении таксанов и платиносодержащих препаратов, мутации EGFR при применении тирозинкиназных ингибиторов EGFR; раке желудка — экспрессия BRCA1, TOP2A при назначении платиносодержащих препаратов и антрациклиновых антибиотиков; мутации BRCA1 при применении препаратов платины; колоректальном раке — экспрессия DPD, TS, TP при назначении фторпиримидинов [14].

Предиктивное значение экспрессии мРНК гена TUBβIII в качестве маркера чувствительности опухоли к таксанам было изучено у 140 больных местно-распространенным РМЖ. У больных с низким уровнем экспрессии гена TUBβIII отмечалось достоверное улучшение показателей бессобытийной 2-летней выживаемости по сравнению с теми больными, у которых экспрессия гена TUBβIII была высокой (80,3% против 54,8%, $p<0,05$). Проведенное исследование также подтвердило высокую чувствительность больных BRCA1-ассоциированным местно-распространенным РМЖ к неоадъювантной химиотерапии. Поэтому уже сейчас при планировании лечения местно-распространенного РМЖ наряду с определением биологического подтипа и мутационного статуса гена BRCA1, целесообразно учитывать маркеры чувствительности к цитостатикам [32].

Сотрудники отделения химиотерапии и инновационных технологий НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова являются пионерами в лечении больных диссеминированной меланомой кожи современными таргетными и иммуноонкологическими препаратами в нашей стране. Появление молекулярно-направленных таргетных препаратов, а также ингибиторов иммунных «точек контроля» изменило тактику лечения больных метастатической меланомой. BRAF-ингибиторы (вемурафениб и дабрафениб) в монотерапии и в комбинации с MEK-ингибиторами продемонстрировали высокую эффективность в лечении пациентов нерезектабельной или метастатической меланомой с наличием мутации в гене BRAF V600 [11, 29].Значительный, основанный на результатах молекулярно-генетического тестирования, опыт применения BRAF- и MEK — ингибиторов на основании молекулярно-генетического тестирования, ингибиторов иммунных контрольных точек (анти-CTLA-4, анти-PD1, анти-PDL1-моноклональных анти-

тел), а также вакцинотерапии является предметом обсуждения на отечественных и международных конференциях, экспертных советах, находит отражение в российских и иностранных публикациях [9, 11, 29].

Новая эра иммуноонкологии связана с появлением современного поколения противоопухолевых препаратов – ингибиторов иммунных «точек контроля» или регуляторных молекул ключевых этапов иммунного ответа. Эти препараты не воздействуют непосредственно на злокачественные клетки, их действие ориентировано на клетки иммунной системы больного, направляя их на борьбу с опухолью. Непосредственной противоопухолевой активностью обладают активированные цитотоксические Т-лимфоциты, которые инфильтрируют злокачественные клетки и вызывают их гибель. Другими словами, модуляторы активности иммунологического синапса – ингибиторы CTLA4 и PD1/PD1L заново обучают иммунную систему организма бороться со злокачественной опухолью, лишая опухолевых клеток возможности «ускользать» от иммунного надзора. Первая группа препаратов (ингибиторы CTLA4) работают в момент активации наивных Т-лимфоцитов в лимфатических узлах. Вторая группа (ингибиторы PD-1) может работать и в опухолевой ткани с уже активированными лимфоцитами, что, вероятно, является ключевым аспектом их деятельности [11].

При применении ипилимумаба в рамках программы расширенного доступа в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (пролечено более 100 больных диссеминированной меланомой кожи) результаты оказались практически такими же, как и в регистрационных исследованиях, несмотря на включение значительной доли прогностически неблагоприятных больных с метастазами в головном мозге. По данным промежуточного анализа частота объективных ответов составила 17% (6% — полный регресс), медиана выживаемости без прогрессирования – 2,7 мес., общая выживаемость – 13,5 мес. По нашим данным, противоопухолевый эффект ипилимумаба у некоторых пациентов сохранялся даже спустя годы после завершения лечения [8, 11].

С целью определения предпосылок для новых направлений лечения онкологических больных с неблагоприятным прогнозом в НИИ онкологии проводится анализ данных о состоянии иммунной системы у пациентов, получавших системное лекарственное лечение по поводу метастатического процесса. В исследование были включены больные, получавшие терапию ипилимумабом по поводу диссеминированной меланомы в качестве 2-й и последующих линий терапии в рамках программы расширенного доступа. Для выявления отличий в иммунных реакциях в зависимости от эффекта иммунотерапии 84 пациента были разделены на 3 группы в зависимости от ответа на лечение (объективный ответ, стабилизация, прогрессирование) и по длительности эффекта (более или менее 6 мес.). Средний возраст больных составил 52 года, медиана времени наблюдения за больными – 178 дней. Из включенных больных 32 (36%) были женщины, 57 (64%) – мужчины. У больных на фоне терапии ипилимумабом отмечался рост уровня CD38+ активированных Т-лимфоцитов. При этом у пациентов с прогрессирующим процессом эти изменения были неустойчивы и характеризовались значительным снижением показателя к 4-му введению. Значительный рост содержания Т-регуляторных клеток у больных с прогрессированием процесса объяснялся высоким уровнем Т-супрессоров и CTLA4+ хелперов (увеличение последних почти в 2 раза), что, очевидно, приводило к недостаточности иммунного ответа. Наличие разнонаправленной динамики иммунологических изменений требует более углубленного изучения выявленных феноменов и разработки системы комплексного учета иммунологических показателей для интегральной оценки состояния иммунной системы в целом или отдельных ее звеньев.

Активное участие сотрудников Института в программах широкого доступа к новым иммуноонкологическим агентам (ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб) позволило пролечить около 200 больных диссеминированной меланомой кожи, раком легкого и почки и приобрести бесценный опыт работы в иммунотерапии злокачественных опухолей, а также содействовало скорейшему продвижению включения этих препаратов в Государственный реестр лекарственных средств [9, 11].

Значительные успехи применения ингибиторов иммунных «точек контроля» оттеснили результаты использования других методов биотерапии на второй план. Применение зрелых дендритных клеток в контексте иммуномодулирующих средств и эфферентной терапии также показало клинически значимые результаты. Эта технология является на сегодняшний день единственным разрешенным методом вакцинотерапии у онкологических больных в РФ. Современная иммунотерапия меланомы кожи может также включать локальные методы химического и физического воздействия на опухолевые очаги, в том числе фотодинамическую терапию.

Заключение

С момента создания и клинической апробации в 1947 году первого цитостатика в нашей стране, благодаря принципам современной ле-

карственной терапии злокачественных опухолей, заложенным более полувека лет назад академиком Л.Ф. Лазаревым, противоопухолевая лекарственная терапия в своем развитии продвинулась далеко вперед. Результатом интенсивных исследований в области системной лекарственной терапии являются возможность полного излечения ряда злокачественных опухолей наряду с переводом некогда инкурабельных заболеваний в хронические. Сегодня сотрудники НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, основываясь на результатах фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, успешно изучают и внедряют в клиническую практику новые подходы в персонализированном лечении больных с различными злокачественными опухолями, позволяющие добиться высокой эффективности и увеличения продолжительности жизни пациентов при сохранении ее качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазарев Н.В. Значение пиримидиновых производных для медицины // Материалы конференции по проблеме медицинского применения пиримидиновых производных, 1961. – Ростов-на-Дону. – С. 3-8.
2. Ларионов Л.Ф. Лечение белокровия и лимфогранулематоза эмбихином / Л.Ф. Ларионов; АМН СССР; Институт онкологии: Изд-во Академии медицинских наук СССР, 1951. — 99 с.
3. Ларионов Л.Ф. Вопросы химиотерапии злокачественных опухолей / ред. Н.Н. Блохин, Л.Ф. Ларионов. – М.: 1960. – С. 7-14.
4. Ларионов Л.Ф. Современное состояние и перспективы химиотерапии злокачественных опухолей с помощью алкилирующих соединений // Вопросы онкологии. – 1959. – Т. 5. – №3. – С. 290-298.
5. Латипова Д.Х., Проценко С.А., Новик А.В. и др. Место эфферентной терапии в лечении солидных опухолей // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – № 2. – С. 174 – 179.
6. Лесная Н.А., Трещалина Е.М. Леонид Федорович Ларионов – основоположник отечественной химиотерапии опухолей // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 2. – № 2. – С. 3-5.
7. Моталкина М.С., Кулева С.А., Алексеев С.М. и др. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток: прошлое, настоящее и будущее // Педиатр. – 2016. – №2. – С. 96-103.
8. НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова: 85 лет на службе здравоохранения. Коллектив авторов, 2012. – СПб: Ладога. – 352 с.
9. Новик А.В., Комаров Ю.И., Проценко С.А. и др. Клиническая оценка применения ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой кожи: опыт ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в программе расширенного доступа (CA184-EAP) // Евразийский онкологический журнал. – 2014. – №3. – С. 933-934.
10. Петров Н.Н. Вопросы хирургической деонтологии / Н.Н. Петров. — Ленинград: Наркомздрав СССР; Гос. ордена Ленина институт усовершенствования врачей им. С.М. Кирова, 1945. – 60 с.
11. Проценко С.А., Новик А.В., Ахаева З.Ю. и др. Современные возможности персонализированной терапии метастатической меланомы // Современная онкология. – 2014. – № 3. – С. 57-64.
12. Проценко С.А., Рудакова А.В. Терапия неоперабельного немелкоклеточного рака легкого гефитинибом у пациентов с мутациями в гене EGFR: фармакоэкономические аспекты // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – № 4. – С. 676-680.
13. Проценко С.А., Семенова А.И., Новик А.В. и др. Лечение больных распространенными герминогенными опухолями яичка // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – № 2. – С. 289 – 296.
14. Проценко С.А.. Моисеенко В.М., Имянитов Е.Н. Принципы индивидуализации противоопухолевой терапии // Совершенствование мед. помощи при онкол. заболеваниях..: науч. конф.; VII съезд онкологов России. – М., 2009. – Т. 1. – С. 171.
15. Семенова А.И., Проценко С.А., Новик А.В. и др. Возможности новых антиангиогенных препаратов во второй линии лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) // Фарматека. – 2016. – Т. 17 (330). – С. 9-19.
16. Семиглазова Т.Ю., Гершанович М.Л. Пероральные фторпиримидины в химиотерапии злокачественных опухолей // Вопр. онкологии. – 2001. – Т. 47. – № 4. – С. 388-394.
17. Семиглазова Т.Ю., Жабина А.С., Проценко С.А. и др. Таргетная терапия НМРЛ с активирующими мутациями EGFR улучшает качество жизни // Медицинский совет. – 2016. – Т. 10. – С. 62-71.
18. Семиглазова Т.Ю., Криворотько П.В., Беляев А.М. и др. Качество жизни – важнейший критерий эффективности лекарственной терапии диссеминированного рака молочной железы / Учебное пособие. – СПб.: Издательство ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, 2016.– 44 с.
19. Семиглазова Т.Ю., Ткаченко Г.А., Чулкова В.А. Психологические аспекты лечения онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. – С. 54-58.
20. Стуков А.Н., Гершанович М.Л., Бланк М.А. и др. Противопухолевые лекарственные средства / Ред. М.Л. Гершанович и М.А. Бланк. – NIKA, Санкт-Петербург, 2011. – 656 с.
21. Стуков А.Н., Гершанович М.Л., Семиглазова Т.Ю. и др. Осложнения противоопухолевой терапии // Ред. Гершанович М.Л. и М.А. Бланк. – Роза Ветров, СПб, 2013. – 376 с.
22. Телетаева Г.М., Семиглазова Т.Ю., Жабина А.С. и др. Пероральные формы цитостатиков в лечении метастатического рака молочной железы: роль в клинической практике // Медицинский совет. – 2016. – № 10. – С. 74-83.
23. Филатова Л.В., Алексеев С.М., Зюзгин И.С. и др. Риск-адаптированные стратегии терапии лимфомы Ходжкина // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 62. – № 2. – С. 330-339.
24. Blokhin N., Larionov L., Perevodchikova N. Annals of N.Y. // Acad. Sci. – 1958. – Vol. 68. – Art.3. – S. 1128.
25. Gilman A., Philips, F.S. The Biological Actions and Therapeutic Applications of the B-Chloroethyl Amines and

Sulfides // Science. – 1946. – Vol. 103. — № 2675. – P. 409-436.
26. Graef I., Karnofsky D.A. et al. The clinical and pathologic effects of the nitrogen and sulfur mustards in laboratory animals // Am. J. Pathol. – 1948. – Vol. 24 (1). P. 1-47.
27. Moiseyenko V., Procenko S., Levchenko E. et al. High efficacy of first-line gefitinib in non-Asian patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma // Onkologie. – 2010. –Vol. 33. – № 5. – P. 231-238.
28. Novik A., Protsenko S., Baldueva I. et al. Vemurafenib-induced progression of breast cancer: a case report and review of the literature // Target Oncol. – 2016. – Vol. 11(2). – P. 235-23.
29. Protsenko S., Semionova A., Komarov Y. et al. BRAF-mutated clear cell sarcoma is sensitive to vemurafenib treatment // Inv. New Drugs. – 2015. – Vol. 33. – P. 1136-1143.
30. Semiglazova T., Filatova L., Gershanovich M. Phase II study cisplatin plus gemcitabine in antracycline, docetaxel and capecitabine-refractory metastatic breast cancer // Annals of Oncology. – 2004. – Vol. 15, Suppl. 3. – P. 43.
31. Semiglazova T., Gershanovich M. The efficacy of Capecitabine in Antracyclin-refractory and Antracyclin and Docetaxel-refractory metastatic breast cancer (MBC) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 21. – 2002. – abstract 2061. – P. 164.
32. Semiglazova T., Krivorotko P., Novikov S. et al. Predictive value of mRNA expression of tubβIII gene in the treatment of locally advanced breast cancer // 4th ESO-ESMO International Consensus Conference ABC3: 2015. – Poster 107.

Поступила в редакцию 18.01.2017 г.

T.Yu. Semiglazova[1,2], S.A. Protsenko[1], A.N. Stukov[1], I.A. Baldueva[1,2], A.I. Semenova[1], A.V.Novik[1], L.V.Filatova[1,2], S.M. Alekseev[1], D.Kh.Latipova[1], G.M.Teletaeva[1], Yu.I. Komarov[1], M.S. Motalkina[1], V.V. Klimenko[1], M.A. Osipov[1], Z.S. Kotova[1], E.V. Kharchenko[1], E.M. Anokhina[1], N.N. Buevich[1]

How approaches to drug therapy for malignant tumors have changed (to the first domestic anti-tumor drug is dedicated)

[1]N.N. Petrov Research Institute of Oncology,
[2]I.I. Mechnikov North-West State Medical University,
St. Petersburg

In 1947 for the first time in the USSR in the Leningrad Institute of Oncology L.F. Larionov and and V.G. Nemets have developed and clinically tested the first domestic cytostatic embihin. Since that time more than 150 different anti-cancer agents and supportive care medications were widely investigated and used in current clinical practice in oncology and hematology in the frames of domestic and international studies. Nowadays basing on results of fundamental, clinical and experimental trials new high-effective medical approaches to systemic treatment such as targeted therapy and immunotherapy for patients with different malignant tumors are successfully studied and implemented.

Key worlds: malignant tumors, first cytostatic, embihin, targeted therapy, immunotherapy

Санкт-Петербург,
«Park Inn by Radisson Прибалтийская»

23-25 ИЮНЯ 2017

III ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

БЕЛЫЕ НОЧИ

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ ФОРУМА

- Рак молочной железы;
- Колоректальный рак;
- Онкогинекология;
- Опухоли костей и мягких тканей;
- Детская онкология;
- Торакальная онкология;
- Лечение меланомы;
- Современные подходы к лекарственному лечению злокачественных опухолей;
- Скрининг и профилактика онкологических заболеваний.

AOR Association of Oncologists of Russia

ASSOCIATION OF ONCOLOGISTS OF THE NORTHWESTERN FEDERAL DISTRICT

ФГБУ НИИ ОНКОЛОГИИ им. Н.Н. Петрова Минздрава России

SAINT PETERSBURG CANCER RESEARCH SOCIETY

Организаторы

35 years ESO European School of Oncology learning to care

Рекомендовано ESO

ENDORSED BY ESGO European Society of Gynaecological Oncology

При участии международной организации

WWW.FORUM-ONCO.RU

Контакты: Ульяна Шапошникова, e-mail: onooforum2017@ctogroup.ru, телефон: +7 (495) 646-01-55 доб. 143